



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

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



1-0043709

(51)^{2022.01} C07K 16/28; A61K 39/00; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2022-08275

(22) 27/07/2021

(86) PCT/KR2021/009696 27/07/2021

(87) WO 2022/025585 03/02/2022

(30) 10-2020-0094053 28/07/2020 KR

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/05/2023 422A

(73) LG CHEM, LTD. (KR)

128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07336, Republic of Korea

(72) CHOI, Yoon Aa (KR); KIM, Han Byul (KR); KANG, Shinyoung (KR); KIM, Jung A (KR); KIM, Heehang (KR); KIM, Minsoon (KR); CHO, Junhaeng (KR).

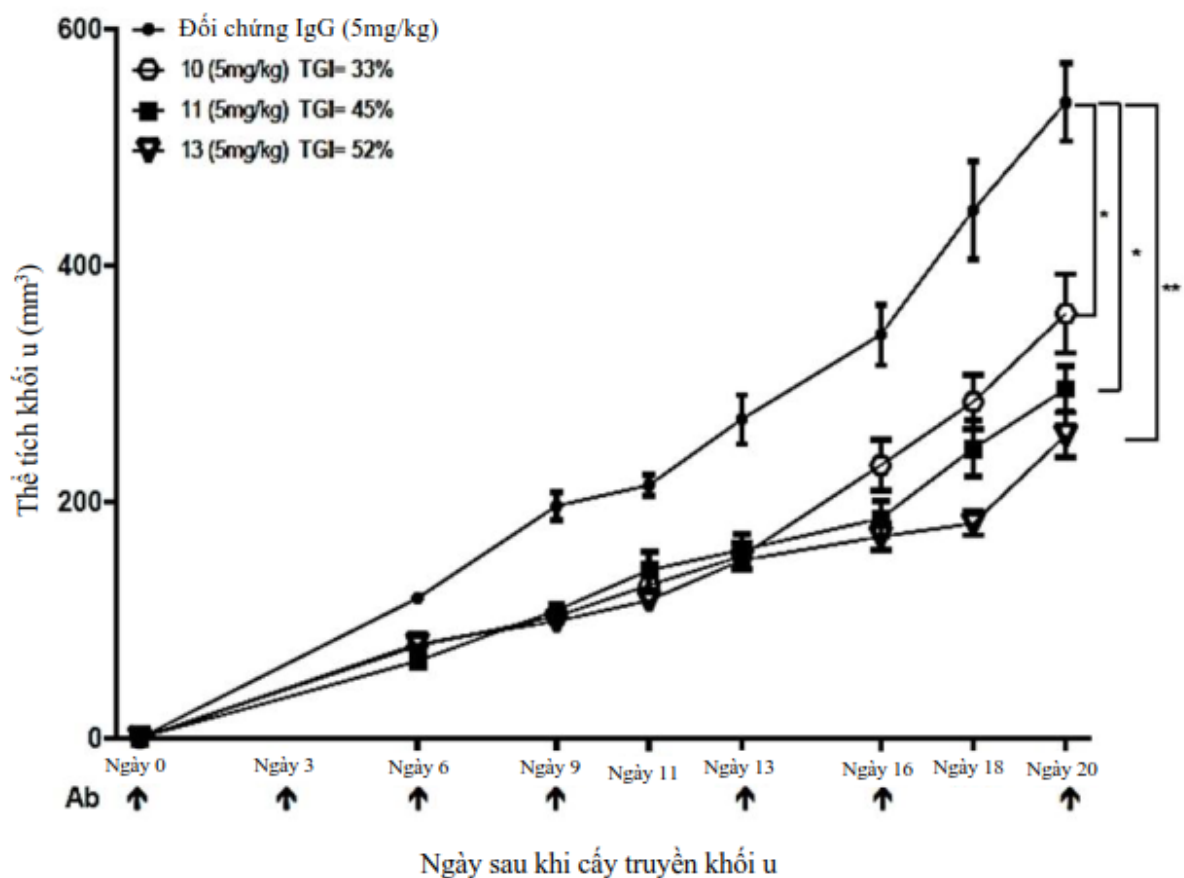
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG LILRB1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(21) 1-2022-08275

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LILRB1 có tính đặc hiệu tăng đối với LILRB1, và việc sử dụng kháng thể này. Cụ thể, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, và việc sử dụng chúng trong điều trị bệnh ung thư.

Tế bào HCT-116/ đại thực bào có nguồn gốc từ tế bào THP 1/ Chuột nhắt NOG/ kháng LILRB1/ Dùng trong màng bụng trong 3 tuần/C033



Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn SEM của 6 chuột nhắt mỗi nhóm. *P<0,05, **P < 0,01

Fig. 5

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LILRB1 và việc sử dụng kháng thể này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, và việc sử dụng chúng cho liệu pháp ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thành viên 1 phân họ thụ thể giống globulin miễn dịch bạch cầu B (Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 1 - LILRB1; còn được biết đến là ILT2, CD85j, hoặc LIR-1) là thụ thể ức chế, được biểu hiện ở tế bào như tế bào B, tế bào T, tế bào NK, tế bào đuôi gai, đại thực bào và các tế bào miễn dịch khác. LILRB1 tham gia vào cơ chế truyền tín hiệu của hoạt động ức chế của tế bào miễn dịch bằng cách liên kết MHC lớp I cổ điển và không cổ điển.

Do đó, cần phát triển chất hướng đích LILRB1.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng LILRB1, liên kết với LILRB1, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có hoạt tính ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có tác dụng kháng ung thư. Tác dụng kháng ung thư có thể là kháng tế bào ung thư biểu hiện hoặc biểu hiện quá mức MHC Lớp I trên bề mặt.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, được phẩm này chứa kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm thành phần hoạt tính. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần điều trị lượng hữu hiệu được của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc để sản xuất dược phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư chứa kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư, bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu được của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cho đối tượng cần ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư, hoặc để sản xuất được phẩm để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả này có thể có tác dụng kháng ung thư cao bằng cách ức chế cơ chế xâm nhập miễn dịch của tế bào ung thư, để cho tế bào miễn dịch có thể thể hiện tác dụng kháng ung thư của chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện hình ảnh điện di cho thấy kết quả phân tích gel SDS-PAGE của kháng thể kháng LILRB1 được tinh chế trong ví dụ.

Fig. 2 là biểu đồ cảm biến thể hiện kết quả của thử nghiệm SPR (cộng hưởng plasmon bề mặt) đối với kháng thể kháng LILRB1 số 13 theo ví dụ.

Fig. 3 thể hiện đồ thị cho thấy khả năng liên kết của kháng thể kháng LILRB1 số 8, số 10, số 11, số 13, và số 18 với tế bào CHO biểu hiện quá mức LILRB1 theo ví dụ.

Fig. 4 là đồ thị thể hiện kết quả phân tích bằng IncuCyte S3 của hoạt tính tiêu diệt tế bào nhờ sử dụng tế bào HEK293 biểu hiện quá mức HLA-G và tế bào diệt tự nhiên KHYG-1, khi các tế bào này được xử lý bằng kháng thể kháng LILRB1 (kháng thể số 10, số 11 và số 13) hoặc kháng thể đối chứng isotyp IgG4 của người (đối chứng âm) theo ví dụ.

Fig. 5 là biểu đồ thể hiện tác dụng kháng u in vivo của kháng thể kháng LILRB1 số 10, số 11, và số 13 theo ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng LILRB1, liên kết với

LILRB1, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có hoạt tính ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có tác dụng kháng ung thư.

Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa các vùng quyết định bổ sung (CDR) sau đây:

Dựa trên định nghĩa CDR theo đánh số Kabat (Kabat, E.A., Wu, T.T., Perry, H., Gottesman, K. and Foeller, C. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition. NIH Publication No. 91-3242; <http://www.abysis.org/>),

CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 205, hoặc 217,

CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98, 110, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 206, hoặc 218,

CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99, 111, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 195, 207, hoặc 219,

CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 4, 16, 28, 40, 52, 64, 76, 88, 100, 112, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 196, 208 hoặc 220,

CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101, 113, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 197, 209 hoặc 221, và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 114, 126, 138, 150, 162, 174, 186, 198, 210 hoặc 222.

Theo một phương án cụ thể, tổ hợp của 6 CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3) có thể được chứa trong kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả được minh họa trong Bảng 1:

Bảng 1

Dòng	CDR	Trình tự axit amin (N→C) (Kabat)	SEQ ID NO
5	CDR-L1	RASQSIANYLN	1
	CDR-L2	ATSTLQS	2
	CDR-L3	QQSYSPWT	3

	CDR-H1	AYGIH	4
	CDR-H2	WIPLSGGAHYAQKFQG	5
	CDR-H3	LYGWAEYFDV	6
6	CDR-L1	RASQISNYLN	13
	CDR-L2	AASTLQS	14
	CDR-L3	QQSYSFPWT	15
	CDR-H1	SYTIS	16
	CDR-H2	WISPELGTSNYAQKFQG	17
	CDR-H3	LRYGQTLYGFDI	18
7	CDR-L1	RASQISNWLN	25
	CDR-L2	GTSSLQS	26
	CDR-L3	QQSYSFPFT	27
	CDR-H1	SYGMH	28
	CDR-H2	WIIPVSGGATYAQKFQG	29
	CDR-H3	GSWAYYAEFDY	30
8	CDR-L1	RASQSISSYLN	37
	CDR-L2	AASTLQS	38
	CDR-L3	QQSYSFPYT	39
	CDR-H1	SYGIH	40
	CDR-H2	WIIPISGTTNYAQKFQG	41
	CDR-H3	VGGVGLYVFDV	42
9	CDR-L1	RASQISNYLN	49
	CDR-L2	AASSLQS	50
	CDR-L3	QQSYSFPWT	51
	CDR-H1	SYAIH	52
	CDR-H2	WIVPGLGVTNYAQKFQG	53
	CDR-H3	QATLYQTEYMDV	54
10	CDR-L1	RASQISNYLN	61
	CDR-L2	AASNLS	62
	CDR-L3	QQSYSFPFT	63
	CDR-H1	SHYMH	64
	CDR-H2	WISPYLGSTNYAQKFQG	65
	CDR-H3	DETGSTYGAFDY	66
11	CDR-L1	RASQISNYLN	73
	CDR-L2	DASTLQS	74
	CDR-L3	QQSYSFPWT	75
	CDR-H1	SYVH	76
	CDR-H2	WISPYSGGTNYAQKFQG	77
	CDR-H3	DYYVSAYGAFDY	78
12	CDR-L1	RASQDISNYLN	85
	CDR-L2	ATSSLQS	86
	CDR-L3	QQSYSFPWT	87
	CDR-H1	SYDIH	88
	CDR-H2	RIVPYLGVTNYAQKFQG	89
	CDR-H3	RQSQSSVYAFDI	90
13	CDR-L1	RASQISNYLN	97
	CDR-L2	AASRLQS	98

	CDR-L3	QQSYSFPFT	99
	CDR-H1	GYYIH	100
	CDR-H2	WISPSSGGTIYAQKFQG	101
	CDR-H3	DISVRVVQAFDY	102
14	CDR-L1	RASQISISNYLN	109
	CDR-L2	ATSNLQS	110
	CDR-L3	QQSYSFPWT	111
	CDR-H1	SYMH	112
	CDR-H2	WISPYLGITNYAQKFQG	113
	CDR-H3	AGYQQAQYWFDY	114
15	CDR-L1	RASQISISNYLN	121
	CDR-L2	ATSSLQS	122
	CDR-L3	QQSYSFPYT	123
	CDR-H1	SYAMS	124
	CDR-H2	WIIPISGTTNYAQKFQG	125
	CDR-H3	QHSVGSVFDY	126
16	CDR-L1	RASQDISSWLN	133
	CDR-L2	AASSLQS	134
	CDR-L3	QQSYSFPWT	135
	CDR-H1	SYMT	136
	CDR-H2	GISPILGVTNYAQKFQG	137
	CDR-H3	LLVGVSETYFDY	138
17	CDR-L1	RASQISISNYLN	145
	CDR-L2	AASNMH	146
	CDR-L3	QQSHSFPWT	147
	CDR-H1	TYAMS	148
	CDR-H2	GISPTLGIANYAQKFQG	149
	CDR-H3	VRYAGWTGYFDL	150
18	CDR-L1	RASQISIRWLN	157
	CDR-L2	AASRLQS	158
	CDR-L3	QQSESFPWT	159
	CDR-H1	SYDIN	160
	CDR-H2	WIPTSGSTNYAQKFQG	161
	CDR-H3	DSQSSYIGYFDV	162
19	CDR-L1	RASQISISNYLN	169
	CDR-L2	DTSSLQS	170
	CDR-L3	QQSYSTPYT	171
	CDR-H1	AYGIS	172
	CDR-H2	RIIPYLGITANYAQKFQG	173
	CDR-H3	LSYGIGYESFDV	174
20	CDR-L1	RASQSISSYLN	181
	CDR-L2	DTSTLQS	182
	CDR-L3	QQSYSFPWT	183
	CDR-H1	SYAMS	184
	CDR-H2	SISSSGGSTYYADSVKG	185
	CDR-H3	ELGGYGFSYFDY	186
21	CDR-L1	RASQISIRNYLN	193

	CDR-L2	ATSSLQS	194
	CDR-L3	QQSYSFPWT	195
	CDR-H1	DYAMS	196
	CDR-H2	GISGSDIYYADSVKG	197
	CDR-H3	AVSYWSYTFDY	198
22	CDR-L1	RASQSIGSYLN	205
	CDR-L2	DASTLQS	206
	CDR-L3	QQSYSFPWT	207
	CDR-H1	SYAMH	208
	CDR-H2	GISSSGGTTYADSVKG	209
	CDR-H3	ALGVVGGTWFDY	210
23	CDR-L1	RASQSIISNYLN	217
	CDR-L2	DTSTLQS	218
	CDR-L3	QQSYSFPWT	219
	CDR-H1	DYAMH	220
	CDR-H2	AISGSGGYTHYADSVKG	221
	CDR-H3	SATFGVWETFDV	222

Theo một phương án, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3, và

vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3, trong đó các CDR này là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 115, 127, 139, 151, 163, 175, 187, 199, 211, hoặc 223, và

vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105, 117, 129, 141, 153, 165, 177, 189, 201, 213, hoặc 225.

Theo một phương án cụ thể, tổ hợp của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng có thể được chứa trong kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả được minh họa trong Bảng 2:

Bảng 2

Dòng	Vùng biến đổi	Trình tự axit amin (N→C)	SEQ ID NO
5	vùng biến	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIANYLNWY	7

	đôi chuỗi nhẹ	QQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	9
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPLSGGAHYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLYGWAE YFDVWGQGTLVTVSS	
6	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	19
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYTIS WVRQAPGQGLEWMGWISPELGTSNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLRYGQT LYGFDIWGQGTLVTVSS	21
7	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNWLWY QQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGTKVEIK	31
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGM HWVRQAPGQGLEWMGWIIPLVSGGATYAAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSWAY YAEFDYWGQGTLVTVSS	33
8	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGTKVEIK	43
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPLISGTTNYAQKFQGRVTI TAEDESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVGGVGLY VFDVWGQGTLVTVSS	45
9	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	55
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIH WVRQAPGQGLEWMGWIVPGLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARQATLYQ TEYMDVWGQGTLVTVSS	57
10	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLSQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGTKVEIK	67
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSHYM HWVRQAPGQGLEWMGWISPYLGSTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDTG TYGAFDYWGQGTLVTVSS	69
11	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	79
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYV HWVRQAPGQGLEWMGWISPYSGGTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDYYVS AYGAFDYWGQGTLVTVSS	81

12	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	91
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIH WVRQAPGQGLEWMGRIVPYLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARRQSQSS VYAFDIWGQGTLLTVSS	93
13	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	103
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYYIH WVRQAPGQGLEWMGWISPSSGGTIYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDISVRVV QAFDYWGQGTLLTVSS	105
14	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	115
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM HWVRQAPGQGLEWMGWISPYPYLGITNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAGYQ QAQYWFYWGQGTLLTVSS	117
15	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPYTFGQGTKVEIK	127
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGWIIPISTTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARQHSVGS VFDYWGQGTLLTVSS	129
16	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISSWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	139
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM TWVRQAPGQGLEWMGGISPILGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLLVGVS ETYFDYWGQGTLLTVSS	141
17	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNMHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSHSFPWTFGQGTKVEIK	151
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISPILGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARVRYAGW TGYFDLWGQGTLLTVSS	153
18	vùng biển đôi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISRWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSESFPWTFGQGTKVEIK	163
	vùng biển đôi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIN WVRQAPGQGLEWMGWIIPTSGSTNYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDSQSSYIG	165

		YFDVWGQGTTLVTVSS	
19	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIK	175
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSAYGIS WVRQAPGQGLEWMGRIIPYLGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLSYGIGY ESFDVWGQGTTLVTVSS	177
20	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	187
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGSISSSGGSTYYADSVKGRV TITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARELGGYG FSYFDYWGQGTTLVTVSS	189
21	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	199
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSDYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISGSDIYYADSVKGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARAVSYWSYT FDYWGQGTTLVTVSS	201
22	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGSYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	211
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSSYAM HWVRQAPGQGLEWMGGISSSGGTYYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARALGVV GGTWFDYWGQGTTLVTVSS	213
23	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	223
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCASGGTFSDYAM HWVRQAPGQGLEWMGAISGSGGYTHYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAR SATFG VWETFDVWGQGTTLVTVSS	225

Theo sáng chế, kháng thể (ví dụ, CDR, vùng biến đổi, hoặc chuỗi nặng/chuỗi nhẹ) “chứa trình tự axit amin cụ thể hoặc gồm có trình tự axit amin cụ thể” chỉ tất cả các trường hợp trình tự axit amin về cơ bản được bao gồm, và/hoặc đột biến vô nghĩa (ví dụ, đột biến thế, mất, và/hoặc bổ sung (các) gốc axit amin) mà không ảnh hưởng đến hoạt tính của kháng thể được đưa vào trình tự axit amin.

Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả này có ái lực liên kết (K_D) với LILRB1 (ví dụ, LILRB1 của người) bằng 10 mM hoặc nhỏ hơn, 5 mM hoặc nhỏ hơn, 1 mM hoặc nhỏ hơn, 0,5 mM hoặc nhỏ hơn,

0,2 mM hoặc nhỏ hơn, 0,15 mM hoặc nhỏ hơn, ví dụ, 0,001 nM đến 10 mM, 0,005 nM đến 10 mM, 0,01 nM đến 10 mM, 0,05 nM đến 10 mM, 0,1 nM đến 10 mM, 0,5 nM đến 10 mM, 1 nM đến 10 mM, 0,001 nM đến 5 mM, 0,005 nM đến 5 mM, 0,01 nM đến 5 mM, 0,05 nM đến 5 mM, 0,1 nM đến 5 mM, 0,5 nM đến 5 mM, 1 nM đến 5 mM, 0,001 nM đến 1 mM, 0,005 nM đến 1 mM, 0,01 nM đến 1 mM, 0,05 nM đến 1 mM, 0,1 nM đến 1 mM, 0,5 nM đến 1 mM, 1 nM đến 1 mM, 0,001 nM đến 0,5 mM, 0,005 nM đến 0,5 mM, 0,01 nM đến 0,5 mM, 0,05 nM đến 0,5 mM, 0,1 nM đến 0,5 mM, 0,5 nM đến 0,5 mM, 1 nM đến 0,5 mM, 0,001 nM đến 0,2 mM, 0,005 nM đến 0,2 mM, 0,01 nM đến 0,2 mM, 0,05 nM đến 0,2 mM, 0,1 nM đến 0,2 mM, 0,5 nM đến 0,2 mM, 1 nM đến 0,2 mM, 0,001 nM đến 0,15 mM, 0,005 nM đến 0,15 mM, 0,01 nM đến 0,15 mM, 0,05 nM đến 0,15 mM, 0,1 nM đến 0,15 mM, 0,5 nM đến 0,15 mM, hoặc 1 nM đến 0,15 mM, khi được đo bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó làm thành phần hoạt tính. Ví dụ, được phẩm có thể là được phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư. Theo một phương án, được phẩm có thể có hoạt tính ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư. Tế bào ung thư có thể là tế bào biểu hiện hoặc biểu hiện quá mức MHC Lớp I trên bề mặt tế bào.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm bước dùng (qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa) lượng hữu hiệu được của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó cho đối tượng (ví dụ, động vật có vú bao gồm người) cần điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư.

Phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này còn bao gồm bước xác định đối tượng cần điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, và/hoặc ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư, trước bước dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc để sử dụng trong việc sản xuất được phẩm để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của

tế bào ung thư hoặc việc sử dụng trong bào chế được phẩm để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất một polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm CDR (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, tổ hợp của CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3, hoặc tổ hợp của CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3), vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR-L1, CDR-L2, và CDR-L3, vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR-H1, CDR-H2, và CDR-H3; chuỗi nhẹ chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ, và chuỗi nặng chứa vùng biến đổi chuỗi nặng, của kháng thể kháng LILRB1 được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vector tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic. Theo một phương án, vector tái tổ hợp có thể bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ, và vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nặng (ví dụ, trong hai vector riêng biệt), tương ứng, hoặc (ví dụ, trong một vector) cùng nhau. Vector tái tổ hợp có thể là vector biểu hiện để biểu hiện vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nặng trong tế bào thích hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic hoặc vector tái tổ hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm bước biểu hiện kháng thể trong tế bào tái tổ hợp.

Như được mô tả trong bản mô tả này, mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng LILRB1 có thể chỉ mảnh có nguồn gốc từ kháng thể kháng LILRB1 và duy trì ái lực liên kết với kháng nguyên (LILRB1) của kháng thể. Theo một phương án, mảnh liên kết kháng nguyên có thể là polypeptit chứa 6 CDR của kháng thể kháng LILRB1 như được mô tả ở trên, và, ví dụ, có thể là scFv, scFv-Fc, scFv-Ck (vùng hằng định kappa), scFv-Cλ (vùng hằng định lambda), (scFv)₂, Fab, Fab', hoặc F(ab')₂, nhưng không giới hạn ở các mảnh này.

Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có hoạt tính điều hòa, ví dụ, hoạt tính đối kháng hoặc chủ vận đối với protein LILRB1. Ngoài ra, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có hoạt tính ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư. Ngoài ra, kháng thể kháng

LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể có tác dụng kháng ung thư.

Protein LILRB1 là kháng nguyên của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả này, có thể có nguồn gốc từ động vật có vú. Ví dụ, LILRB1 làm kháng nguyên có thể là LILRB1 của người (ví dụ, số truy cập GenBank NP_001265328.2, NP_001265327.2, NP_001075108.2, NP_001075107.2, NP_001075106.2, NP_006660.4, NM_001081637.2, NM_001081638.3, NM_001081639.3, NM_001278398.2, NM_001278399.2, v.v.), nhưng không giới hạn ở đó.

MHC Lớp I là một trong các lớp của phân tử phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex - MHC). Theo một phương án, MHC Lớp I có thể là MHC Lớp I của người và có thể là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm HLA (kháng nguyên bạch cầu người HLA)-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-F, và HLA-G, nhưng không giới hạn ở đó.

Như được mô tả trong bản mô tả này, thuật ngữ “kháng thể” có thể chỉ protein liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể, và có thể là protein được sản sinh bởi sự kích thích kháng nguyên trong hệ miễn dịch, hoặc protein được tạo ra bởi tổng hợp hóa học hoặc tạo ra tái tổ hợp, không giới hạn cụ thể. Kháng thể có thể xuất hiện không tự nhiên, ví dụ, được tạo ra bằng phương pháp tạo ra tái tổ hợp hoặc tổng hợp. Kháng thể có thể là kháng thể động vật (ví dụ, kháng thể chuột nhắt, v.v.), kháng thể khảm, kháng thể được làm giống người, hoặc kháng thể của người. Kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng.

Trong kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả này, phần, ngoại trừ phần CDR chuỗi nặng và phần CDR chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ như được định nghĩa ở trên, có thể có nguồn gốc từ nhóm phụ bất kỳ của globulin miễn dịch (ví dụ, IgA, IgD, IgE, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, và tương tự), và, ví dụ, có nguồn gốc từ phần khung, và/hoặc vùng hằng định chuỗi nhẹ và/hoặc vùng hằng định chuỗi nặng. Theo một phương án, kháng thể kháng LILRB1 được đề xuất trong bản mô tả này có thể là kháng thể ở dạng IgG của người, ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4, nhưng không giới hạn ở đó.

Kháng thể nguyên vẹn (ví dụ, typ IgG) có cấu trúc có hai chuỗi nhẹ có độ dài đầy đủ và hai chuỗi nặng có độ dài đầy đủ, trong đó mỗi chuỗi nhẹ được liên kết với chuỗi nặng tương ứng thông qua liên kết disulfua. Vùng hằng định của kháng thể được chia thành vùng hằng định chuỗi nặng và vùng hằng định chuỗi nhẹ. Vùng hằng định chuỗi nặng có các typ gama (γ), mu (μ), alpha (α), delta (δ), hoặc epsilon (ϵ), và có phân lớp gama1 (γ 1), gama2 (γ 2), gama3 (γ 3), gama4 (γ 4), alpha1 (α 1) hoặc alpha2 (α 2). Vùng hằng định chuỗi nhẹ là typ kapa (κ) hoặc lambda (λ).

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “chuỗi nặng” có thể được dự định bao gồm chuỗi nặng có độ dài đầy đủ và mảnh của nó, trong đó chuỗi nặng có độ dài đầy đủ có thể chứa vùng biến đổi VH chứa trình tự axit amin đủ để tạo ra tính đặc hiệu với kháng nguyên, ba vùng hằng định CH1, CH2, và CH3, và bản lề. Thuật ngữ “chuỗi nhẹ” có thể được dự định bao gồm chuỗi nhẹ có độ dài đầy đủ và mảnh của nó, trong đó chuỗi nhẹ có độ dài đầy đủ có thể chứa vùng biến đổi VL chứa trình tự axit amin đủ để tạo ra tính đặc hiệu với kháng nguyên, và vùng hằng định CL.

Thuật ngữ “vùng quyết định bổ sung (CDR)” có thể chỉ phần mang lại tính đặc hiệu liên kết kháng nguyên trong vùng biến đổi của kháng thể, và có thể chỉ trình tự axit amin được tìm thấy trong vùng siêu biến của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Các chuỗi nặng và nhẹ có thể lần lượt bao gồm ba CDR (CDRH1, CDRH2, và CDRH3; và CDRL1, CDRL2, và CDRL3). CDR có thể cung cấp gốc tiếp xúc mà đóng vai trò quan trọng trong việc liên kết kháng thể với kháng nguyên của nó hoặc epitop của kháng nguyên. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “liên kết đặc hiệu” và “nhận biết đặc hiệu” có thể có ý nghĩa chung giống như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và chỉ ra rằng kháng thể và kháng nguyên tương tác với nhau theo cách đặc hiệu dẫn đến phản ứng miễn dịch.

Trong bản mô tả này, trừ khi được nêu khác, thuật ngữ “kháng thể” có thể được hiểu là bao gồm mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể có khả năng liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ “mảnh liên kết kháng nguyên” được sử dụng trong bản mô tả này có thể chỉ polypeptit ở dạng bất kỳ, bao gồm phần (ví dụ, 6 CDR như được mô tả trong bản mô tả này) có khả năng liên kết với kháng nguyên, và, ví dụ, có thể là scFv, (scFv)₂, scFv-Fc, Fab, Fab', hoặc F(ab')₂, nhưng không giới hạn ở đó. Ngoài ra, như được mô tả

ở trên, mảnh liên kết kháng nguyên có thể là scFv, polypeptit dung hợp trong đó scFv được dung hợp với vùng Fc của globulin miễn dịch (ví dụ, IgA, IgD, IgE, IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), IgM, v.v.) hoặc vùng hằng định (ví dụ, kapa hoặc lambda).

Trong số các mảnh liên kết kháng nguyên, Fab có cấu trúc có vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, vùng hằng định của chuỗi nhẹ và vùng hằng định thứ nhất (CH1) của chuỗi nặng, và có một vị trí liên kết kháng nguyên.

Fab' khác với Fab ở chỗ Fab' chứa vùng bản lề có ít nhất một gốc xystein ở đầu cùng C của CH1.

Kháng thể $F(ab')_2$ được tạo thành thông qua cầu nối disulfua của các gốc xystein trong vùng bản lề của Fab'.

Fv là mảnh kháng thể rất nhỏ chỉ gồm vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Kỹ thuật tái tổ hợp tạo ra mảnh Fv đã biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật.

Fv hai chuỗi chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ mà liên kết với nhau bởi liên kết không cộng hóa trị. Fv một chuỗi thường chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được liên kết với nhau bằng liên kết cộng hóa trị thông qua thành phần liên kết peptit hoặc liên kết trực tiếp ở đầu cùng C để có cấu trúc dime giống Fv hai chuỗi.

Mảnh liên kết kháng nguyên có thể thu được nhờ sử dụng proteaza (ví dụ, Fab có thể thu được bằng cách phân cắt giới hạn toàn bộ kháng thể bằng papain, và mảnh $F(ab')_2$ có thể thu được bằng cách phân cắt bằng pepsin), hoặc có thể được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật di truyền tái tổ hợp.

Thuật ngữ “vùng bản lề” có thể chỉ vùng nằm giữa vùng CH1 và CH2 trong chuỗi nặng của kháng thể, có chức năng cung cấp tính linh hoạt cho vị trí liên kết kháng nguyên trong kháng thể.

Kháng thể kháng LILRB1 có thể là kháng thể đơn dòng hoặc đa dòng và, ví dụ, kháng thể đơn dòng. Kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp đã biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, sử dụng kỹ thuật biểu hiện ở thể thực khuẩn. Theo cách khác, kháng thể kháng LILRB1 có thể được cấu trúc ở dạng kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ chuột nhất bằng phương pháp thông dụng.

Trong khi đó, kháng thể đơn dòng riêng lẻ có thể được sàng lọc nhờ sử dụng

phương pháp ELISA (Thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym) điển hình, dựa trên khả năng liên kết với LILRB1. Hoạt tính ức chế có thể được xác nhận thông qua phân tích chức năng chẳng hạn như ELISA cạnh tranh để xác minh tương tác liên kết các thể lắp ráp ở cấp độ phân tử hoặc phân tích chức năng chẳng hạn như thử nghiệm dựa trên tế bào. Sau đó, đối với mỗi thành phần kháng thể đơn dòng được chọn dựa trên hoạt tính ức chế mạnh, ái lực của chúng (giá trị K_d) với LILRB1 có thể được xác minh.

Kháng thể được chọn cuối cùng có thể được tạo ra và được sử dụng làm kháng thể được làm giống người cũng như kháng thể globulin miễn dịch của người trong đó các phần còn lại, ngoại trừ phần liên kết kháng nguyên, được làm giống người. Phương pháp tạo ra kháng thể được làm giống người đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm còn có thể chứa chất mang được dụng, ngoài thành phần hoạt tính (kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó). Chất mang được dụng có thể là chất bất kỳ được chọn từ các chất được sử dụng thông dụng trong việc tạo ra kháng thể. Ví dụ, chất mang được dụng có thể là một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, metyl xenluloza, metylhydroxy benzoat, propylhydroxy benzoat, talc, magie stearat, và dầu khoáng, nhưng không giới hạn ở đó. Dược phẩm còn có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất pha loãng, tá dược, chất làm trơn, chất thấm ướt, chất tạo ngọt, chất tăng cường hương vị, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản và chất tương tự, có thể được sử dụng thông thường trong bào chế dược phẩm.

Dược phẩm, hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở lượng hữu hiệu được. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể là tiêm trong tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong cơ, tiêm trong màng bụng, dùng qua nội mô, dùng trong mũi, dùng trong phổi, dùng qua trực tràng hoặc dùng tại vị trí tổn thương. Do protein hoặc peptit được tiêu hóa khi được dùng qua miệng, thành phần hoạt tính trong chế phẩm để dùng qua miệng có thể được bao hoặc được bào chế để ngăn sự tiêu hóa trong dạ dày. Ngoài ra, kháng thể hoặc dược phẩm có thể được dùng nhờ sử dụng thiết bị tùy ý cho phép phân phối thành phần hoạt tính đến tế bào đích (ví dụ, tế bào ung thư).

Hàm lượng của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó hoặc liều lượng của kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó trong dược phẩm có thể được kê đơn theo nhiều cách khác nhau, phụ thuộc vào nhiều yếu tố, chẳng hạn như phương pháp bào chế, phương pháp dùng, độ tuổi, thể trọng, giới tính, bệnh học, thực phẩm, thời gian dùng của bệnh nhân, khoảng cách dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết, độ nhạy đáp ứng, v.v.. Ví dụ, kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể là được dùng ở lượng nằm trong khoảng từ 0,005 ug/kg đến 1000 mg/kg, 0,005 ug/kg đến 500 mg/kg, 0,005 ug/kg đến 250 mg/kg, 0,005 ug/kg đến 100 mg/kg, 0,005 ug/kg đến 75 mg/kg, 0,005 ug/kg đến 50 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 1000 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 500 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 250 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 100 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 75 mg/kg, 0,01 ug/kg đến 50 mg/kg, 0,05 ug/kg đến 1000 mg/kg, 0,05 ug/kg đến 500 mg/kg, 0,05 ug/kg đến 250 mg/kg, 0,05 ug/kg đến 100 mg/kg, 0,05 ug/kg đến 75 mg/kg, hoặc 0,05 ug/kg đến 50 mg/kg mỗi ngày, nhưng không giới hạn ở đó. Liều lượng hàng ngày có thể được bào chế thành dạng bào chế đơn ở dạng liều đơn vị hoặc được bào chế ở dạng liều phân chia thích hợp, hoặc có thể được sản xuất để được chứa trong vật chứa đa liều.

Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng dung dịch trong dầu hoặc môi trường trong nước, hỗn dịch, sirô, dung dịch nhũ hóa, chiết phẩm, bột, hạt, viên nén, hoặc viên nang, và còn có thể bao gồm chất phân tán hoặc chất làm ổn định cho dược phẩm.

Đối tượng sử dụng kháng thể, dược phẩm, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này, có thể được chọn từ động vật có vú bao gồm động vật có vú bao gồm linh trưởng như người và khỉ, động vật gặm nhấm như chuột cống và chuột nhắt, và loài tương tự.

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư rắn hoặc bệnh ung thư máu. Bệnh ung thư có thể là, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi (ví dụ, caxinom tế bào vảy của phổi, bệnh ung thư tế bào nhỏ, bệnh ung thư tế bào không nhỏ, ung thư tuyến của phổi), caxinom phức tạp, bệnh ung thư da, caxinom tế bào vảy, u hắc sắc tố ở da hoặc nhãn cầu, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư gần hậu môn, bệnh ung thư thực quản, bệnh u ruột non, bệnh ung thư tuyến nội tiết, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, sacom mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu mạn tính và cấp tính), u lympho bạch huyết, bệnh u gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tụy, bệnh u nguyên bào xốp,

bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư bàng quang, u tuyến tế bào gan, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư đại tràng, caxinom màng trong tử cung hoặc caxinom tử cung, u tuyến nước bọt, caxinom tế bào thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư âm hộ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư não, bệnh ung thư ống mật, bệnh ung thư túi mật, sacom xương và các bệnh tương tự. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư nguyên phát hoặc bệnh ung thư di căn. Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư đặc trưng bởi sự biểu hiện hoặc sự biểu hiện quá mức của MHC Lớp I trên bề mặt của tế bào ung thư, và, ví dụ, có thể là ung thư tuyến ruột kết, caxinom phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tụy, u hắc sắc tố ác tính, sacom xương, caxinom tế bào thận, hoặc bệnh ung thư dạ dày. Sự biểu hiện quá mức của MHC Lớp I có thể chỉ sự biểu hiện quá mức ở tế bào ung thư mà được áp dụng kháng thể so với tế bào bình thường. Theo một phương án, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư mà không thể hiện tác dụng kháng ung thư (kháng) với liệu pháp miễn dịch qua trung gian tế bào T.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị bệnh ung thư” có thể chỉ tất cả các tác động kháng ung thư mà ngăn ngừa, làm nhẹ bớt hoặc cải thiện triệu chứng của bệnh ung thư, hoặc loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn bệnh ung thư, như, gây chết tế bào ung thư, ức chế sự tăng sinh của tế bào ung thư, ức chế sự di căn ung thư, và tương tự.

Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được đề xuất trong bản mô tả này có thể là được dùng đồng thời với dược chất khác, ví dụ, ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất thường được sử dụng cho liệu pháp miễn dịch, chất kháng ung thư, chất gây độc tế bào, và tương tự. Theo đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm dùng kết hợp để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, chứa (1) kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, và (2) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất cho liệu pháp miễn dịch, chất kháng ung thư, chất gây độc tế bào, và tương tự. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm bước dùng (1) kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, và (2) ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm chất cho liệu pháp miễn dịch, chất kháng ung thư, chất gây độc tế bào, và tương tự, cho đối tượng cần điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư. Chất cho liệu pháp miễn dịch, chất kháng ung thư, và chất gây độc tế bào có thể bao

gồm được chất bất kỳ mà thường được sử dụng cho liệu pháp ung thư, và/hoặc có hoạt tính gây độc tế bào, và ví dụ, chúng có thể là ít nhất một chất được chọn từ nhóm bao gồm protein như liệu pháp tế bào, kháng thể, phân tử axit nucleic như siARN, và/hoặc chất hóa học phân tử nhỏ như paclitaxel, docetaxel, và tương tự, nhưng không giới hạn ở các chất này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phân tử polypeptit chứa vùng quyết định bổ sung chuỗi nặng (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, hoặc tổ hợp của chúng), vùng quyết định bổ sung chuỗi nhẹ (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, hoặc tổ hợp của chúng), tổ hợp của chúng; hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng, vùng biến đổi chuỗi nhẹ, hoặc tổ hợp của chúng, của kháng thể kháng LILRB1 như được mô tả ở trên. Phân tử polypeptit có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể dưới dạng tiền chất của kháng thể, hoặc được bao gồm trong khung protein có cấu trúc giống kháng thể (ví dụ, thể peptit-kháng thể (peptibody)), kháng thể đặc hiệu kép, hoặc kháng thể đa đặc hiệu, dưới dạng thành phần của nó. Theo một phương án khác, phân tử polypeptit chứa vùng quyết định bổ sung chuỗi nặng (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, hoặc tổ hợp của chúng), vùng quyết định bổ sung chuỗi nhẹ (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, hoặc tổ hợp của chúng), tổ hợp của chúng; hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng, vùng biến đổi chuỗi nhẹ, hoặc tổ hợp của chúng, của kháng thể kháng LILRB1 như được mô tả ở trên có thể được sử dụng làm miền nhận biết đích (kháng nguyên) hoặc kháng thể được tiết, trong liệu pháp tế bào cho liệu pháp hướng đích, như CAR-T. Theo một phương án khác, phân tử polypeptit có thể được sử dụng để cấu trúc tế bào tiết kháng thể kháng LILRB1 làm liệu pháp tế bào.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa vùng quyết định bổ sung chuỗi nặng (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, hoặc tổ hợp của chúng), vùng biến đổi chuỗi nặng, hoặc chuỗi nặng, của kháng thể kháng LILRB1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic mã hóa vùng quyết định bổ sung chuỗi nhẹ (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, hoặc tổ hợp của chúng), vùng biến đổi chuỗi nhẹ, hoặc chuỗi nhẹ, của kháng thể kháng LILRB1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất vector tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nặng của kháng thể kháng LILRB1, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể kháng LILRB1, tương ứng trong hai vector riêng biệt hoặc tất cả cùng trong một vector.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào tái tổ hợp chứa vector tái tổ hợp.

Thuật ngữ “vector” chỉ phương tiện biểu hiện gen đích ở tế bào chủ, ví dụ như vector plasmid, vector cosmit, và vector virus chẳng hạn như vector thể thực khuẩn, vector lentivirus, vector adenovirus, vector retrovirus và vector virus liên quan đến adeno. Vector tái tổ hợp có thể được cấu trúc từ hoặc bằng cách thao tác di truyền plasmid (ví dụ, pSC101, pGV1106, pACYC177, ColE1, pKT230, pME290, pBR322, pUC8/9, pUC6, pBD9, pHC79, pIJ61, pLAFR1, pHV14, nhóm pGEX, nhóm pET, pUC19, v.v.), thể thực khuẩn (ví dụ, λ gt4 λ B, λ -Charon, λ Δz1, M13, v.v.), hoặc vector virus (ví dụ, SV40, v.v.), thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong vector tái tổ hợp, phân tử axit nucleic có thể được liên kết theo kiểu hoạt động được với vùng khởi động. Thuật ngữ “được liên kết theo kiểu hoạt động được” nhằm nói đến liên kết chức năng giữa trình tự nucleotit quan tâm và trình tự điều hòa biểu hiện (ví dụ, trình tự vùng khởi động). Khi “được liên kết theo kiểu hoạt động được”, yếu tố điều hòa có thể kiểm soát quá trình phiên mã và/hoặc dịch mã của polynucleotit đang quan tâm.

Vector tái tổ hợp thường có thể được cấu trúc dưới dạng vector tách dòng hoặc vector biểu hiện. Đối với vector biểu hiện tái tổ hợp, có thể sử dụng vector nói chung có sẵn trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan để biểu hiện protein ngoại lai ở tế bào thực vật, động vật hoặc tế bào vi khuẩn. Các phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng để cấu trúc vector tái tổ hợp.

Để sử dụng ở vật chủ, chẳng hạn như tế bào nhân sơ hoặc nhân thực, vector tái tổ hợp có thể được cấu trúc cho phù hợp. Ví dụ, khi vector được cấu trúc dưới dạng vector biểu hiện để sử dụng cho vật chủ nhân sơ, vector thường bao gồm vùng khởi động mạnh cho quá trình phiên mã (ví dụ, vùng khởi động pL^λ, vùng khởi động *trp*, vùng khởi động *lac*, vùng khởi động *tac*, vùng khởi động T7, v.v.), vị trí liên kết ribosom để khởi đầu quá trình dịch mã, và trình tự kết thúc phiên mã/dịch mã. Mặt khác, vector biểu hiện để sử dụng trong vật chủ nhân thực bao gồm vị trí bắt đầu sao chép điều khiển được ở tế bào nhân thực, chẳng hạn như vị trí bắt đầu sao chép fl, vị trí bắt đầu sao chép SV40, vị trí bắt đầu sao chép pMB1, vị trí bắt đầu sao chép adeno, vị trí bắt đầu sao chép AAV, và vị trí bắt đầu sao chép BBV, nhưng không giới hạn ở đó. Ngoài ra, vector biểu hiện

thường bao gồm vùng khởi động có nguồn gốc từ hệ gen của tế bào động vật có vú (ví dụ, vùng khởi động metalothionein) hoặc virus của động vật có vú (ví dụ, vùng khởi động muộn của adenovirus, vùng khởi động 7.5K của virus vaccinia, vùng khởi động SV40, vùng khởi động cytomegalovirus, và vùng khởi động tk của HSV, v.v.), và trình tự bổ sung chuỗi poly (A) là trình tự kết thúc phiên mã.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào tái tổ hợp chứa vector tái tổ hợp.

Tế bào tái tổ hợp có thể được tạo ra bằng cách đưa vector tái tổ hợp vào tế bào chủ thích hợp. Miễn là nó cho phép tách dòng và biểu hiện liên tiếp vector tái tổ hợp theo cách ổn định, bất kỳ tế bào chủ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng theo sáng chế. Ví dụ về tế bào chủ nhân sơ có sẵn cho sáng chế có thể là tế bào được chọn từ *E. coli* như *E. coli* JM109, *E. coli* BL21, *E. coli* RR1, *E. coli* LE392, *E. coli* B, *E. coli* X 1776, *E. coli* W3110, *Bacillus* spp. như *Bacillus subtilis* và *Bacillus thuringiensis*, và chủng enterobacteriaceae như *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* và các loài *Pseudomonas*. Tế bào chủ nhân thực có thể được sử dụng để biến nạp có thể được chọn từ, nhưng không giới hạn ở, *Saccharomyces cerevisiae*, tế bào côn trùng, và tế bào động vật, như Sp2/0, CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Quốc - Chinese hamster ovary) K1, CHO DG44, CHO S, CHO DXB11, CHO GS-KO, PER.C6, W138, BHK, COS-7, 293, HepG2, Huh7, 3T3, RIN, MDCK, v.v..

Phân tử axit nucleic hoặc vector tái tổ hợp mang phân tử này có thể được đưa (được chuyển nhiễm) vào tế bào chủ nhờ sử dụng phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật có liên quan. Ví dụ, quá trình chuyển nhiễm này có thể được thực hiện nhờ sử dụng phương pháp CaCl_2 hoặc xung điện khi tế bào chủ là tế bào nhân sơ. Đối với tế bào chủ nhân thực, việc chuyển gen có thể đạt được nhờ sử dụng, nhưng không giới hạn ở, tiêm tế bào, kết tủa canxi phosphat, xung điện, chuyển nhiễm được trung gian bởi liposom hoặc bắn phá hạt.

Để lựa chọn tế bào chủ được biến nạp, có thể sử dụng lợi thế của kiểu hình liên quan đến gen đánh dấu lựa chọn theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, khi gen đánh dấu lựa chọn là gen mang lại tính kháng lại một kháng sinh nhất định, tế bào chủ có thể sinh trưởng khi có mặt kháng sinh này trong môi trường để chọn thể biến nạp đang quan tâm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, bao gồm bước biểu hiện phân tử axit nucleic hoặc vector tái tổ hợp trong tế bào chủ. Bước biểu hiện có thể được tiến hành bằng cách nuôi cấy tế bào tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic (ví dụ, trong vector tái tổ hợp) trong điều kiện cho phép biểu hiện phân tử axit nucleic. Phương pháp còn bao gồm bước phân lập và/hoặc tinh chế kháng thể hoặc mảnh của nó từ môi trường nuôi cấy, sau bước biểu hiện hoặc nuôi cấy.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ.

Các ví dụ dưới đây chỉ nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Tạo ra kháng thể của người kháng LILRB1

1.1. Lựa chọn kháng thể của người kháng LILRB1 nhờ sử dụng thể thực khuẩn biểu hiện

Để lựa chọn kháng thể nhận biết đặc hiệu LILRB1 của người, quá trình sàng lọc thể thực khuẩn biểu hiện được thực hiện nhờ sử dụng thư viện gồm các kháng thể Fab của người. Việc chọn lọc thể thực khuẩn được thực hiện lên đến 4 vòng nhờ sử dụng LILRB1-Fc của người (Cat. No. 2017-T2) (RnD systems) làm kháng nguyên. Ngoài ra, do kháng nguyên ở dạng dung hợp Fc, việc chọn lọc kiểm soát Fc để loại bỏ thành phần liên kết Fc trong bước chọn lọc cũng được thực hiện. Sản phẩm được chọn được xác nhận liên kết của nó với kháng nguyên thông qua ELISA thể thực khuẩn đa dòng.

1.2. ELISA thể thực khuẩn đơn dòng

ELISA thể thực khuẩn đơn dòng được thực hiện để lựa chọn dòng mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên trong số các thể thực khuẩn thu được nhờ chọn lọc trong Ví dụ 1.1. Đối với kháng nguyên của Ví dụ 1.1, ngưỡng hấp thụ (A_{450nm}) bằng 0,4 hoặc cao hơn được xác định để xác nhận dòng dương tính, và trình tự của gen tương ứng được phân tích. Để xác nhận tính đặc hiệu của kháng nguyên, ELISA thể thực khuẩn được tinh chế của dòng Fab đơn nhất đối với kháng nguyên được thực hiện để thu giá trị EC_{50} (pfu).

1.3. Phân tích Fab đơn dòng tan

Trong số 47 dòng đơn nhất mà liên kết với kháng nguyên thu được qua quy trình chọn lọc trong Ví dụ 1.2, gen mã hóa Fab của 19 dòng cao nhất dựa trên EC₅₀ trong ELISA đặc hiệu thể thực khuẩn được khếch đại bằng PCR để tạo ra vector biểu hiện. Sau khi kháng thể được biểu hiện nhờ sử dụng môi trường TB, protein tan thu được thông qua tách chiết chất bào. Sau khi tinh chế thông qua sắc ký ái lực, ELISA được thực hiện để xác nhận sự liên kết với kháng nguyên.

Ví dụ 2: Sự biến trạng kháng thể được chọn thành IgG

Đối với gen được chọn từ thư viện thể thực khuẩn biểu hiện kiểu Fab trong Ví dụ 1.3, gen tương ứng với mỗi vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) được khuếch đại bằng PCR. Trong trường hợp một số dòng có mức biểu hiện thấp, gen của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) được khuếch đại theo cùng phương thức bằng PCR, và trình tự gen tương ứng với vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) được tạo ra bằng cách ghép CDR vào trình tự tương ứng với vùng khung (FR) của dòng có mức biểu hiện cao. Trình tự gen của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) đã cấu trúc được chèn vào vector biểu hiện (pCB-LIR-mAB, ngoài ra, vector bao gồm vùng khởi động CMV, hoặc vùng khởi động dung hợp CMV/CHO beta-actin (KR10-1038126B1) và gen mã hóa vùng hằng định chuỗi nặng IgG4 của người và vùng hằng định chuỗi nhẹ kapa có thể được sử dụng) được thiết kế để mã hóa kháng thể của người ở dạng IgG4 (IgG4 Fc: SEQ ID NO: 229, vùng hằng định kapa: SEQ ID NO: 230). Trình tự ADN của vector biểu hiện đã tạo ra được xác nhận thông qua giải trình tự.

Trình tự axit amin của CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3, CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, vùng biến đổi chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nặng, chuỗi nhẹ, và chuỗi nặng của 19 kháng thể được chọn, và trình tự axit nucleic của gen của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và gen của vùng biến đổi chuỗi nặng được thể hiện trong Bảng 3 đến Bảng 21 dưới đây. Số thứ tự của dòng được quy định cho mỗi dòng. Từ đây, chỉ nêu đơn giản số thứ tự của dòng.

Bảng 3

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
5	CDR-L1	RASQSIANYLN	1
	CDR-L2	ATSTLQS	2
	CDR-L3	QSYSFPWT	3

CDR-H1	AYGIH	4
CDR-H2	WIPLSGGAHYAQKFQG	5
CDR-H3	LYGWAEYFDV	6
vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIANYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFWTFGQGTKVEIK	7
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCGCAAATTACCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAA TTGCTGATTTACGCAACTTCCACTCTGCAGTCTG GTGTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGG TACGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATC TACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAAC AAAGTGGAATTAATA	8
vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPLSGGAHYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARLYGWAE YFDVWGQGTLLTVSS	9
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTGCATACGGTAT CCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTATCCCACTGTCTGGT GGTGCACATTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACTGTACGGTT GGGCAGAATACTTCGATGTTTGGGGTCAGGGTAC TCTGGTTACCGTCTCATCG	10
chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIANYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	11
chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPLSGGAHYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARLYGWAE YFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL	12

		PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
--	--	--	--

Bảng 4

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
6	CDR-L1	RASQSI SNYLN	13
	CDR-L2	AASTLQS	14
	CDR-L3	QSYSFPWT	15
	CDR-H1	SYTIS	16
	CDR-H2	WISPELGTSNYAQKFQG	17
	CDR-H3	LRYGQTLYGFDI	18
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSI SNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	19
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGAAC GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGCAGCATCCACTCTGCAGTCTGG TGTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGT ACGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGC CTGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTGCAATCT TACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATA AAGTGGAATATAA	20
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYTIS WVRQAPGQGLEWMGWISPELGTSNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLRYGQT LYGFDI WGQGT LVT VSS	21
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACACCAT TTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTTCTCCAGAACTGGGT ACCTCTAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACTGCGTTACG GTCAGACTCTGTACGGTTTCGATATCTGGGGTCA GGGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	22
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSI SNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN NFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST	23

		LTLISKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYTIS WVRQAPGQGLEWMGWISPELGTSNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLRYGQT LYGFDIWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	24

Bảng 5

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
7	CDR-L1	RASQISISNWLN	25
	CDR-L2	GTSSLQS	26
	CDR-L3	QSYSFPFT	27
	CDR-H1	SYGMH	28
	CDR-H2	WIIPVSGGATYAQKFQG	29
	CDR-H3	GSWAYYAEFDY	30
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISISNWLNWY QQKPGKAPKLLIYGTSLSQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGQTKVEIK	31
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTGGCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGGTACTTCTCTCTGCACTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTTTACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAAATTAAA	32
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGM HWVRQAPGQGLEWMGWIIIPVSGGATYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSWAY YAEFDYWGQGTLLVTVSS	33
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGGTAT GCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT	34

	nặng	CGAATGGATGGGGTGGATTATCCCAGTTTCTGGT GGTGCAACCTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGGTTCTTGGG CATACTACGCTGAATTCGATTACTGGGGTCAGGG CACTTTAGTGACCGTCTCATCG	
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNWLNWY QQKPGKAPKLLIYGTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	35
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGM HWVRQAPGQGLEWMGWIIIPVSGGATYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGSWAY YAEFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQDWL NGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	36

Bảng 6

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
8	CDR-L1	RASQSISSYLN	37
	CDR-L2	AASTLQS	38
	CDR-L3	QQSYSPYT	39
	CDR-H1	SYGIH	40
	CDR-H2	WIIPISGTTNYAQKFQG	41
	CDR-H3	VGGVGLYVFDV	42
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGTKVEIK	43
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTTCTTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAGCATCCACTCTGCAGTCTGG TGTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGT ACGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGC	44

		CTGAAGATTTTGGCACCTATTATTGTCAGCAATCT TACTCTTTTCCGTACACGTTTCGGGCAGGGAATA AAGTGGAAATTAATA	
vùng biến đổi chuỗi nặng		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPIISGTTNYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGVGLY VFDVWGQGTLVTVSS	45
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng		CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGGTAT CCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTATCCCAATCTCTGGTA CCACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACA CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGTTGGTGGTGT TGGTCTGTACGTTTTTCGATGTTTGGGGTCAGGGT ACTCTGGTTACCGTCTCATCG	46
chuỗi nhẹ (kapa)		DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPYTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
chuỗi nặng		QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYGIH WVRQAPGQGLEWMGWIIPIISGTTNYAQKFQGRVTI TADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGVGLY VFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG	48

Bảng 7

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
9	CDR-L1	RASQSISSNYLN	49
	CDR-L2	AASSLQS	50
	CDR-L3	QQSYSFPWT	51
	CDR-H1	SYAIH	52
	CDR-H2	WIVPGLGVTNYAQKFQG	53

CDR-H3	QATLYQTEYMDV	54
vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	55
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGCAGCATCCTCTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATTAATAA	56
vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIH WVRQAPGQGLEWMGWIVPGLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARQATLYQ TEYMDVWGQGTLLVTVSS	57
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGCAAT CCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTGTTCCAGGTCTGGGT GTTACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACAGGCAACTC TGTACCAGACTGAATACATGGATGTTTGGGGTCA GGGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	58
chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	59
chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIH WVRQAPGQGLEWMGWIVPGLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARQATLYQ TEYMDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKP SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ	60

		EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
--	--	------------------------------	--

Bảng 8

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
10	CDR-L1	RASQSIISNYLN	61
	CDR-L2	AASNLSQ	62
	CDR-L3	QSYSFPFT	63
	CDR-H1	SHYMH	64
	CDR-H2	WISPYLGSTNYAQKFQG	65
	CDR-H3	DETGSTYGAFDY	66
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLSQGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQSYSFPFTFGQGTKVEIK	67
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGCAGCATCCAATCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTTTACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATAATAA	68
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSH HWVRQAPGQGLEWMGWISPYLGSTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARD ETGS TYGAFDYWGQGTLLVTVSS	69
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTCATTACAT GCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTTCTCCATACCTGGGT TCTACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGATGAACTG GTTCTACTTACGGTGCATTTCGATTACTGGGGTCAG GGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	70
	chuỗi nhẹ (kappa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNLSQGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQSYSFPFTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP REAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC	71
	chuỗi	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSH YM	72

	nặng	HWVRQAPGQGLEWMGWISPYLGSTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDETGS TYGAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHK PSNTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG	
--	------	---	--

Bảng 9

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
11	CDR-L1	RASQSI SNYLN	73
	CDR-L2	DASTLQS	74
	CDR-L3	QSYSFPWT	75
	CDR-H1	SYVH	76
	CDR-H2	WISPYSGGTNYAQKFQG	77
	CDR-H3	DYYVSAYGA FDY	78
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISLQPEDFATYYCQQSYSFPWTFGQGTKVEIK	79
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTC AATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGA ACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGATGCATCCACTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGA ACTAA AGTGGA AATTA A	80
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYYV HWVRQAPGQGLEWMGWISPYSGGTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARDYYVS AYGA FDYWGQGLTVTVSS	81
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACTACGT TCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTTCTCCATACTCTGGT GGTACCAACTATGCACAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC	82

		CTACATGGAAGCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGATTACTACGT TTCTGCATACGGTGCATTTCGATTACTGGGGTCAG GGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	83
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYV HWVRQAPGQGLEWMGWISPYSGGTNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYYVS AYGAFDYWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDP PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG	84

Bảng 10

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
12	CDR-L1	RASQDISNYLN	85
	CDR-L2	ATSSLQS	86
	CDR-L3	QQSYSPWT	87
	CDR-H1	SYDIH	88
	CDR-H2	RIVPYLGVTNYAQKFQG	89
	CDR-H3	RQSQSSVYAFDI	90
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	91
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGGATATCTCTAATTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGCAACTTCCTCTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA	92

		AGTGGAATTA	
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIH WVRQAPGQGLEWMGRIVPYLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRQSQSS VYAFDIWGQGTLLVTVSS	93
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGATATC CATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCTC GAATGGATGGGGCGTATTGTTCCATACCTGGGTG TTACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAATCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACA CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACGTCAGTCTCA GTCTTCTGTTTACGCATTTCGATATCTGGGGTCAGG GCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	94
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	95
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIH WVRQAPGQGLEWMGRIVPYLGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRQSQSS VYAFDIWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG	96

Bảng 11

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
13	CDR-L1	RASQISNYLN	97
	CDR-L2	AASRLQS	98
	CDR-L3	QQSYSPFT	99
	CDR-H1	GYIYH	100
	CDR-H2	WISPSSGGTIYAQKFQG	101
	CDR-H3	DISVRVQAFDY	102

vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGGTKVEIK	103
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGAAC GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAGCATCCCGTCTGCAGTCTGG TGTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGT ACGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGC CTGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCT TACTCTTTTCCGTTTACGTTTCGGGCAGGGAATA AAGTGGAAATTAAA	104
vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYYIH WVRQAPGQGLEWMGWISPSSGGTIYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDISVRVV QAFDYWGQGTLVTVSS	105
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTGGTTACTACAT CCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTTCTCCATCTTCTGGT GGTACCATCTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAATCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGATATCTCTGT TCGTGTTGTTCAAGGCATTGATTACTGGGGTCAG GGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	106
chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPFTFGQGGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	107
chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSGYYIH WVRQAPGQGLEWMGWISPSSGGTIYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDISVRVV QAFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	108

Bảng 12

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
14	CDR-L1	RASQSI SNYLN	109
	CDR-L2	ATSNLQS	110
	CDR-L3	QQSY SFPWT	111
	CDR-H1	SYMH	112
	CDR-H2	WISPYLGITNYAQKFQG	113
	CDR-H3	AGYQQAQYWFDY	114
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSY SFPWTFGQGTKVEIK	115
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAACTTCCAATCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATTAATAA	116
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM HWVRQAPGQGLEWMGWISPYLGITNYAQKFQGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGYQ QAQYWFDYWGQGTLVTVSS	117
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACTACAT GCATTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTTCTCCATACCTGGGT ATCACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAATCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGCAGGTTACC AGCAGGCACAGTACTGGTTCGATTACTGGGGTCA GGGCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	118
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSI SNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSNLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSY SFPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	119
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM HWVRQAPGQGLEWMGWISPYLGITNYAQKFQGR	120

		VTITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARAGYQ QAQYWFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVD HKPSNTKVDKRVESKYGPCCPPAPEAAGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	
--	--	---	--

Bảng 13

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
15	CDR-L1	RASQISISNYLN	121
	CDR-L2	ATSSLQS	122
	CDR-L3	QQSYSPYPT	123
	CDR-H1	SYAMS	124
	CDR-H2	WIIPISGTTNYAQKFQG	125
	CDR-H3	QHSVGSVFDY	126
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQISISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPYPTFGQGKVEIK	127
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGCAACTTCCTCTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTACACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATAATAA	128
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGWIIIPISGTTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARQHSVGS VFDYWGQGLTVTVSS	129
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGCAAT GTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTGGATTATCCCAATCTCTGGTA CCACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACA	130

		CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACAGCATTCTGTT GGTTCTGTTTTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACTCT GGTTACCGTCTCATCG	
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPYTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	131
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGWIIPISTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDATVYYCARQHSVGS VFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLTP PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMEALHNHYTQKSLSLGL	132

Bảng 14

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
16	CDR-L1	RASQDISSWLN	133
	CDR-L2	AASSLQS	134
	CDR-L3	QQSYSPWT	135
	CDR-H1	SYMT	136
	CDR-H2	GISPILGVITNYAQKFQG	137
	CDR-H3	LLVGVSETYFDY	138
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISSWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	139
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGGATATCTTCTTGGCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAGCATCTCTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATATAA	140
	vùng biến	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM	141

	đổi chuỗi nặng	TWVRQAPGQGLEWMGGISPILGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLVGVS ETYFDYWGQGTTLVTVSS	
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACTACAT GACCTGGGTGCGGCAGGCGCCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGGGTATTTCTCCAATCCTGGGT GTTACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAATCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACTGCTGGTTG GTGTTTCTGAACTTACTTCGATTACTGGGGTCA GGGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	142
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQDISSWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	143
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYYM TWVRQAPGQGLEWMGGISPILGVTNYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARLLVGVS ETYFDYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPHKPS NTKVDKRVERSKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGL	144

Bảng 15

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
17	CDR-L1	RASQISNYLN	145
	CDR-L2	AASNMH	146
	CDR-L3	QQSHSFPWT	147
	CDR-H1	TYAMS	148
	CDR-H2	GISPTLGIANYAQKFQG	149
	CDR-H3	VRYAGWTGYFDL	150
	vùng biến đổi chuỗi	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNMHSGVPSRFSGSGSGTDF	151

nhẹ	TLTISSLQPEDFATYYCQQSHSFPWTFGQGTKVEIK	
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAGCATCCAATATGCACTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTC ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATTAATAA	152
vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISPTLGIANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVRYAGW TGYFDLWGQGTLVTVSS	153
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTACCTACGCAAT GTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGGGTATTTCTCCAACCCTGGGT ATCGCAAACCTATGCACAAAAAATTCCAAGGCCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGTTCGTTACGC AGGTTGGACTGGTTACTTCGATCTGTGGGGTCTAG GGTACTCTGGTTACCGTCTCATCG	154
chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYAASNMHSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSHSFPWTFGQGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	155
chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSTYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISPTLGIANYAQKFQGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARVRYAGW TGYFDLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSSLG	156

Bảng 16

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
18	CDR-L1	RASQSISRWLN	157
	CDR-L2	AASRLQS	158
	CDR-L3	QQSESPWT	159
	CDR-H1	SYDIN	160
	CDR-H2	WIPTSGSTNYAQKFQG	161
	CDR-H3	DSQSSYIGYFDV	162
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISRWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSESPWTFGQGTKVEIK	163
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTCGTTGGCTGAAC TGGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAA TTGCTGATTACGCAGCATCCCGTCTGCAGTCTG GTGTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGG TACGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAG CCTGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATC TGAATCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAAC AAAGTGGAATTAATAA	164
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIN WVRQAPGQGLEWMGWIIPTSGSTNYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSQSSYIG YFDVWGQGTLLVTVSS	165
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTACGATATC AACTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCTC GAATGGATGGGGTGGATTATCCCAACCTCTGGTT CTACCAACTATGCACAAAAATTCCAAGGCCGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAAGTCTAGTCTCTGAGGTCAGAAGACA CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGATTCTCAGTCT TCTTACATCGGTTACTTCGATGTTTGGGGTCAGGG TACTCTGGTTACCGTCTCATCG	166
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISRWLNWY QQKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSESPWTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	167
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYDIN WVRQAPGQGLEWMGWIIPTSGSTNYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDSSQSSYIG	168

		YFDVWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSES TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNT KVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
--	--	--	--

Bảng 17

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
19	CDR-L1	RASQSIISNYLN	169
	CDR-L2	DTSSLQS	170
	CDR-L3	QSYSTPYT	171
	CDR-H1	AYGIS	172
	CDR-H2	RIIPYLGTANYAQKFQG	173
	CDR-H3	LSYGIGYESFDV	174
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGGQGTKVEIK	175
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGAAC GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGATACTTCTCTCTGCACTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTACTCCGTACACGTTTCGGGCAGGGAACATA AGTGGAATATAA	176
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGIS WVRQAPGQGLEWMGRIIPYLGTANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARLSYGIGY ESFDVWGQGLTVTVSS	177
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTGCATACGGTAT CTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGCGTATTATCCCATACCTGGGTA CCGCAAACCTATGCACAAAATTCCAAGGCCGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACA CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGACTGTCTTACGGT	178

		ATCGGTTACGAATCTTTCGATGTTTGGGGTCAGG GCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPYTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	179
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAAYGIS WVRQAPGQGLEWMGRIIPYLG TANYAQKFQGRVT ITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARLSYGIGY ESFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSN TKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKP KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSLG	180

Bảng 18

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
20	CDR-L1	RASQSISSYLN	181
	CDR-L2	DTSTLQS	182
	CDR-L3	QQSYSFPWT	183
	CDR-H1	SYAMS	184
	CDR-H2	SISSSGGSTYYADSVKG	185
	CDR-H3	ELGGYGFSYFDY	186
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSFPWTFGQGTKVEIK	187
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTTCTTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGATACTTCCACTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATATAA	188
	vùng biến đổi chuỗi	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGSISSSGGSTYYADSVKGRV	189

	nặng	TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARELGGYG FSYFDYWGQGLVTVSS	
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTATGCAAT GTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGTCTATCTCTTCTTCTGGTGGTT CTACTTACTATGCCGATTCAGTGAAGGGTCTGCGT AACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCC TACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACA CGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGAACTGGGTGG TTACGGTTTCTTACTTCGATTACTGGGGTCAGG GCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	190
	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	191
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM SWVRQAPGQGLEWMGSISSSGGSTYYADSVKGRV TITADESTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARELGGYG FSYFDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTS ESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPS NTKVDKRVESKYGPCCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	192

Bảng 19

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
21	CDR-L1	RASQSIRNYLN	193
	CDR-L2	ATSSLQS	194
	CDR-L3	QQSYSPWT	195
	CDR-H1	DYAMS	196
	CDR-H2	GISGSDIYYADSVKG	197
	CDR-H3	AVSYWSYTFDY	198
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	199

gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCCGTAATTACCTGAACT GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGCAACTTCCTCTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATAATAA	200
vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISGSDIYYADSVKGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAVSYWSYT FDYWGQGTTLTVSS	201
gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTGATTATGCAAT GTCTTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGGGTATCTCTGGTTCTGATATCT ACTATGCCGATTAGTGAAGGGTCGCGTAACTAT TACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGCCTACATG GAACTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGACACGGCC GTCTATTATTGCGCCAGAGCAGTTTCTTACTGGTC TTACACTTTTGATTACTGGGGTCAGGGCACTTTAG TGACCGTCTCATCG	202
chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRNYLNWY QQKPGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	203
chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAM SWVRQAPGQGLEWMGGISGSDIYYADSVKGRVTIT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAVSYWSYT FDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTK VDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQLDNLNGK EYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPP SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG	204

Bảng 20

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic	SEQ
------	------	---	-----

		(5'→3')	ID NO
22	CDR-L1	RASQSIGSYLN	205
	CDR-L2	DASTLQS	206
	CDR-L3	QQSYSFPWT	207
	CDR-H1	SYAMH	208
	CDR-H2	GISSSGGTTYADSVKG	209
	CDR-H3	ALGVVGGTWFDY	210
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSIGSYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIK	211
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCGGTTCTTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTACGATGCATCCACTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATTAATAA	212
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM HWVRQAPGQGLEWMGGISSSGGTTYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARALGVV GGTWFDYWGQGTLLTVSS	213
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTTCTTATGCAAT GCACTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGGGTATCTCTTCTTCTGGTGGT ACTACTTACTATGCCGATTCAAGGGTTCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGAGCACTGGGTG TTGTTGGTGGTACTTGGTTCGATTACTGGGGTCA GGGCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	214
	chuỗi nhẹ (kappa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRTTTCRASQSIGSYLNWY QQKPGKAPKLLIYDASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	215
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAM HWVRQAPGQGLEWMGGISSSGGTTYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARALGVV GGTWFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT	216

		FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG	
--	--	---	--

Bảng 21

Dòng	Vùng	Trình tự axit amin (N→C) hoặc trình tự axit nucleic (5'→3')	SEQ ID NO
23	CDR-L1	RASQSIISNYLN	217
	CDR-L2	DTSTLQS	218
	CDR-L3	QSYSFPWT	219
	CDR-H1	DYAMH	220
	CDR-H2	AISGSGGYTHYADSVKG	221
	CDR-H3	SATFGVWETFDV	222
	vùng biến đổi chuỗi nhẹ	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYYCQQSYSFPWTFGQGTKVEIK	223
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ	GACATTCAAATGACGCAGAGTCCCTCCTCACTGA GTGCTAGCGTGGGCGATCGTGTGACAATTACTTG TCGCGCTAGCCAGTCTATCTCTAATTACCTGA GGTATCAGCAGAAACCGGGCAAGGCGCCAAAAT TGCTGATTTACGATACTTCCACTCTGCAGTCTGGT GTACCGTCCCGTTTCTCTGGCAGCGGTTCTGGTA CGGATTTTACCCTGACCATCTCAAGCCTCCAGCC TGAAGATTTTGCCACCTATTATTGTCAGCAATCTT ACTCTTTTCCGTGGACGTTTCGGGCAGGGAATAA AGTGGAATAATAA	224
	vùng biến đổi chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAM HWVRQAPGQGLEWMGAISGSGGYTHYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSATFG VWETFDVWGQGLTVTVSS	225
	gen mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng	CAAGTTCAGCTGGTCCAGAGCGGCGCAGAGGTG AAGAAGCCCGGCAGTTCTGTAAAGGTTTCCTGCA AAGCCTCAGGCGGGACTTTTAGTGATTATGCAAT GCACTGGGTGCGGCAGGCGCCCGGCCAGGGTCT CGAATGGATGGGGGCAATCTCTGGTTCTGGTGGT TACACTCACTATGCCGATTCAAGGGTTCGCG TAACTATTACCGCCGACGAATCAACCTCCACCGC CTACATGGAACCTCAGCTCTCTGAGGTCAGAAGAC ACGGCCGTCTATTATTGCGCCAGATCTGCAACTTT CGGTGTTTGGGAAACTTTTCGATGTTTGGGGTCAG GGCACTTTAGTGACCGTCTCATCG	226

	chuỗi nhẹ (kapa)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISNYLNWY QQKPGKAPKLLIYDTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTISSLQPEDFATYYCQQSYSPWTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	227
	chuỗi nặng	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSDYAM HWVRQAPGQGLEWMGAISGSGGYTHYADSVKGR VTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSATFG VWETFDVWGQGTLLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTYTCNVDPHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHLQD WLNGKEYCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	228

Ví dụ 3. Tạo ra kháng thể được chọn

Vector được cấu trúc trong Ví dụ 2 được tạo ra nhờ sử dụng bộ kit Plasmid Plus Maxi (Qiagen). Các vector này được sử dụng để biểu hiện kháng thể trong tế bào ExpiCHO-S™. Vector được chuyển nhiễm vào tế bào ExpiCHO-S™ (Gibco) ($1,2 \times 10^9$ tế bào/thể tích nuôi cấy 200 mL) bằng cách bổ sung 640 μ L chất phản ứng ExpiFectamine™ CHO (Thermo Fisher). Một ngày sau khi chuyển nhiễm, tế bào được ủ trong môi trường biểu hiện ExpiCHO™ (Thermo Fisher) trong điều kiện 32°C và CO₂ 5% trong tổng thời gian 7 đến 11 ngày. Vào ngày 1, 1200 μ L chất tăng cường ExpiCHO™ Enhancer (Thermo Fisher) và 48 mL ExpiCHO™ Feed (Thermo Fisher) được bổ sung vào môi trường nuôi cấy.

Tế bào nuôi cấy được quay ly tâm ở 3500 vòng/phút ở 4°C trong 20 phút, và sau đó, được lọc nhờ sử dụng hệ lọc bình phía trên 0,22 μ m (Corning). Dịch nổi nuôi cấy được thu gom và được tinh chế nhờ sử dụng AKTA Pure L (GE healthcare). Dịch nổi nuôi cấy được nạp vào AKTA Pure L trang bị cột Hitrap MabSelectSure 5 mL (GE healthcare) ở tốc độ dòng chảy bằng 5 mL/phút, và cột được rửa bằng PBS 1X với thể tích 10 lần thể tích cột (CV). Sau đó, dung dịch đệm rửa giải (dung dịch đệm natri xitrat 0,1 M độ pH 3,4) được nạp vào cột để rửa giải protein đang quan tâm. Phần sau rửa giải được cô nhờ sử dụng thiết bị siêu lọc Amicon (MWCO 10K, Merck), được quay ly tâm

và được thực hiện trao đổi đệm với dung dịch đệm PBS 1X.

Mẫu kháng thể đã tinh chế được pha loãng bằng PBS 1X, để tạo thành nồng độ cuối cùng khoảng 1 mg/mL. Mười (10) μ L dung dịch đệm nạp khử (3X) hoặc dung dịch đệm nạp không khử (3X) và 20 μ L mẫu kháng thể đã tinh chế được trộn và để trong bể gia nhiệt 95°C trong 2 phút, và sau đó lấy ra và làm mát. Mẫu được đưa vào gel gradien SDS-PAGE (4-12%) trang bị trên thiết bị điện di với lượng 10 μ g trên mỗi giếng và hiện ảnh trên gel. Để phân tích phân tử lượng của mẫu, chất chuẩn Precision Plus Protein™ Dual Color Standards (BIO-RAD) được đưa vào mỗi giếng riêng biệt. Gel được nhuộm dung dịch nhuộm Coomassie và khử nhuộm để thu được hình ảnh gel (Fig. 1).

Ví dụ 4. Phân tích ái lực liên kết của kháng thể được chọn

Ái lực liên kết của 19 kháng thể, được chọn trong Ví dụ 3, với kháng nguyên LILRB1 được đo nhờ sử dụng Biacore T200 (GE healthcare). Kháng thể kháng IgG (Fc) của người (GE healthcare, Cat. No. BR-1008-39, nồng độ cuối cùng bằng 25 μ g/mL) được chảy ở tốc độ dòng chảy 5 μ L/phút trong 360 giây để được cố định ở 5000-7000 RU trên chip cảm biến CM5 loại S (GE healthcare, Cat. No. BR-1005-30) sử dụng bộ kit ghép nối amin (GE healthcare, Cat. No. BR-1000-50). Kháng nguyên, protein LILRB1 của người (LILRB1-His, RnD systems Cat. No. 8989-T2) được đưa vào đó với 5 nồng độ khác nhau từ 25 nM đến 400 nM ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ L/phút để xác định giá trị k_a và k_d như được thể hiện trong Bảng 22 và từ đó tính giá trị K_D . Kháng thể số 10 thể hiện ái lực liên kết (K_D) bằng khoảng 24,13 nM với kháng nguyên LILRB1, và kháng thể số 13 thể hiện ái lực liên kết (K_D) bằng khoảng 30,27 nM với kháng nguyên LILRB1 (Bảng 22). Kết quả biểu đồ cảm biến đối với kháng thể số 13 được thể hiện trên FIG. 2.

Bảng 22

Ái lực liên kết kháng nguyên (K_D) của kháng thể LILRB1

Số thứ tự của dòng	k_a ($\times 10^5$) (1/Mgiây)	k_d ($\times 10^{-4}$) (1/giây)	K_D (nM)
8	0,6166	46,37	75,2
10	0,1233	2,977	24,13
11	0,08662	1,061	12,25
13	0,9729	2,945	30,27
14	1,621	663,1	409,1
16	1,157	96,35	83,3

18	1,439	6,221	4,32
22	0,6826	340,8	499,3

Ví dụ 5. Thử nghiệm hoạt tính sinh học *in vitro* của kháng thể được chọn

5.1. Thử nghiệm liên kết bề mặt tế bào

Để kiểm tra việc liệu rằng kháng thể được chọn trong Ví dụ 4 có liên kết với LILRB1 được biểu hiện trên bề mặt tế bào hay không, thử nghiệm liên kết bề mặt tế bào được thực hiện. Tế bào CHO biểu hiện quá mức LILRB1 được nuôi cấy trong môi trường được xác định về mặt hóa học, và được bổ sung vào đĩa nuôi cấy mô 96 giếng đáy chữ U (BD Falcon) ở nồng độ 2×10^5 tế bào/giếng. Mỗi kháng thể được chọn được bổ sung vào giếng đến nồng độ cuối cùng bằng $10 \mu\text{g/mL}$ trên mỗi giếng, và được ủ ở 4°C trong 30 phút. Để xem mức liên kết đặc hiệu LILRB1 của kháng thể được chọn, kháng thể đối chứng isotyp IgG4 của người (Biolegend) được xử lý theo cách tương tự. Sau khi rửa bằng dung dịch đệm FACS, tế bào được xử lý bằng kháng thể kháng Fc người-biotin (life technologies) và được ủ ở 4°C trong 1 giờ. Sau khi rửa bằng dung dịch đệm FACS, streptavidin PE (BD Pharmingen) được bổ sung vào mỗi giếng và để ở 4°C trong 30 phút. Sau khi rửa bằng dung dịch đệm FACS, nó được tạo huyền phù và được phân tích bằng máy sàng lọc iQue (Sartorius). Như được thể hiện trên FIG. 3, các kháng thể số 8, số 10, số 11, số 13, và số 18 thể hiện mức liên kết cao hơn so với kháng thể đối chứng isotyp IgG4 của người.

5.2. Phân tích sự tăng khả năng tiêu diệt tế bào ung thư bởi tế bào diệt tự nhiên (NK)

Để xác định việc liệu rằng kháng thể được chọn trong Ví dụ 4 có làm tăng mức độ phân giải tế bào ung thư bởi tế bào NK hay không, tốc độ chết tế bào của tế bào HEK293 biểu hiện quá mức HLA-G bởi tế bào NK KHYG-1 được phân tích. Tế bào KHYG-1 (JCRB) được bổ sung vào đĩa nuôi cấy mô 96 giếng (BD Falcon) ở lượng 4×10^5 tế bào/giếng (2×10^4 tế bào/mL). Kháng thể được chọn được bổ sung vào giếng đến nồng độ cuối cùng bằng $10 \mu\text{g/mL}$ và được ủ ở 37°C trong một giờ. Kháng thể đối chứng isotyp IgG4 của người (Biolegend) được xử lý theo cách tương tự, làm đối chứng âm. Tế bào HEK293 biểu hiện quá mức HLA-G được nhuộm trong ống riêng biệt bằng chất phản ứng đo IncuCyte CytoLight Rapid Red Reagent (Sartorius) theo quy trình của nhà sản xuất. Sau 1 giờ, tế bào HEK293 biểu hiện quá mức HLA-G được bổ sung vào đĩa ở lượng 4×10^5 tế bào/giếng (2×10^4 tế bào/mL). Đĩa được đặt vào IncuCyte S3 (Sartorius) trang bị thiết bị ủ trong điều kiện 37°C và CO_2 5%, và chụp ảnh trong thời

gian 72 giờ.

Để so sánh hiệu lực của mỗi kháng thể, giá trị diện tích hợp dòng màu đỏ được chuẩn hóa của đối chứng isotyp được chuyển đổi thành 1 để thu được khả năng sống sót tế bào tương đối (Isotyp = 1) như được thể hiện trong phương trình 1 dưới đây.

Phương trình 1

Khả năng sống sót tế bào tương đối = [Giá trị diện tích hợp dòng màu đỏ được chuẩn hóa của kháng thể] / [Giá trị diện tích hợp dòng màu đỏ được chuẩn hóa của isotyp]

Kết quả thu được được thể hiện trên Fig. 4. Trên Fig. 4, có thể hiểu rằng khả năng sống sót tế bào tương đối càng thấp, khả năng gây độc tế bào qua trung gian tế bào NK bởi mAb kháng LILRB1 càng cao. Như được thể hiện trên Fig. 4, tất cả các kháng thể thử nghiệm (kháng thể số 10, số 11, và số 13) làm tăng sự chết tế bào ở tế bào HEK293 biểu hiện quá mức HLA-G so với đối chứng isotyp IgG4 của người. Kết quả này thể hiện rằng kháng thể được đề xuất trong bản mô tả thể hiện khả năng gây độc tế bào cao kháng tế bào ung thư.

Ví dụ 6: Thử nghiệm hoạt tính sinh học *in vivo* của kháng thể thử nghiệm

Ba kháng thể (kháng thể số 10, số 11, và số 13) có khả năng liên kết với kháng nguyên đã xác nhận trong Ví dụ 3 được thử nghiệm hiệu lực kháng ung thư *in vivo*. Với mục đích này, liệu rằng việc dùng ba loại kháng thể này có làm giảm kích thước khối u hay không được thử nghiệm khi khối u được tạo ra bằng cách ghép tế bào caxinom ruột kết-trực tràng của người (tế bào ung thư ruột kết-trực tràng dòng tế bào Bioware Brite HCT116 Red-Fluc (PerkinElmer)) và đại thực bào có nguồn gốc từ THP-1 vào chuột nhắt. Chuột nhắt ghép khác loài mô ung thư ruột kết của người được tạo ra như nêu trên được xử lý bằng kháng thể đối chứng isotyp IgG1 của người (BioXcell, Cat. No. BP0297) làm đối chứng âm.

6.1. Tạo ra đại thực bào có nguồn gốc từ THP-1

Đại thực bào có nguồn gốc từ THP-1 được sử dụng ở trên được tạo ra bằng cách biệt hóa tế bào THP-1 (ATCC) với phorbol 12-myristat 13-acetat 150 nM (PMA, Sigma), interferon gama 20 ng/mL (Peprotech) và lipopolysacarit 10 pg/mL (LPS, Sigma).

6.2. Đo hiệu lực kháng ung thư trong mô hình chuột nhắt

Năm chuột nhắt CIEA NOG cái 5 tuần tuổi (chuột nhắt suy giảm miễn dịch NOG, Central Institute of Experimental Animals, Japan) được tiêm dưới da hỗn hợp chứa 3×10^6 tế bào ung thư ruột kết-trực tràng HCT116 Red-Fluc, 3×10^6 tế bào đại thực bào có nguồn gốc từ THP-1 và mỗi kháng thể trong số ba kháng thể (20 μ g trên mỗi chuột nhắt). Từ ngày thứ 4 sau khi cấy tế bào, mỗi kháng thể được dùng hai lần một tuần ở liều lượng bằng 5 mg/kg bằng cách tiêm trong màng bụng.

Sự thay đổi thể tích khối u theo việc dùng kháng thể được đo và được thể hiện trên Fig. 5. Như được thể hiện trên Fig. 5, tất cả các kháng thể thử nghiệm (kháng thể số 10, số 11, và số 13) thể hiện hiệu quả ức chế sự phát triển khối u có ý nghĩa về mặt thống kê trong mô hình chuột nhắt được cấy tế bào ung thư ruột kết-trực tràng HCT116 và đại thực bào có nguồn gốc từ THP-1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, chứa vùng quyết định bổ sung (CDR) như sau:

CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1, 13, 25, 37, 49, 61, 73, 85, 97, 109, 121, 133, 145, 157, 169, 181, 193, 205 hoặc 217,

CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 2, 14, 26, 38, 50, 62, 74, 86, 98, 110, 122, 134, 146, 158, 170, 182, 194, 206, hoặc 218,

CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3, 15, 27, 39, 51, 63, 75, 87, 99, 111, 123, 135, 147, 159, 171, 183, 195, 207, hoặc 219,

CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 4, 16, 28, 40, 52, 64, 76, 88, 100, 112, 124, 136, 148, 160, 172, 184, 196, 208, hoặc 220,

CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5, 17, 29, 41, 53, 65, 77, 89, 101, 113, 125, 137, 149, 161, 173, 185, 197, 209, hoặc 221, và

CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 6, 18, 30, 42, 54, 66, 78, 90, 102, 114, 126, 138, 150, 162, 174, 186, 198, 210, hoặc 222,

trong đó CDR được định nghĩa dựa vào đánh số Kabat.

2. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, chứa:

(1) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 1, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 2, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 3, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 4, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 5, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 6;

(2) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 13, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 14, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 15, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 16, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 17, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 18;

(3) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 25, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 26, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 27, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 28, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 29, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 30;

(4) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 37, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 38, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 39, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 40, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 41, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 42;

(5) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 49, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 50, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 51, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 52, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 53, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 54;

(6) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 61, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 62, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 63, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 64, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 65, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 66;

(7) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 73, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 74, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 75, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 76, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 77, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 78;

(8) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 85, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 86, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 87, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 88, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 89, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 90;

(9) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 97, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 98, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 99, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 100, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 101, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 102;

(10) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 109, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 110, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 111, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 112, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 113, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 114;

(11) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 121, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 122, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 123,

CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 124, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 125, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 126;

(12) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 133, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 134, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 135, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 136, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 137, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 138;

(13) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 145, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 146, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 147, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 148, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 149, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 150;

(14) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 157, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 158, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 159, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 160, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 161, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 162;

(15) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 169, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 170, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 171, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 172, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 173, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 174;

(16) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 181, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 182, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 183, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 184, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 185, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 186;

(17) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 193, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 194, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 195, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 196, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 197, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 198;

(18) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 205, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 206, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 207, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 208, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 209, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 210; hoặc

(19) CDR-L1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 217, CDR-L2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 218, CDR-L3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 219, CDR-H1 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 220, CDR-H2 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 221, và CDR-H3 chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 222.

3. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, chứa:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 7, 19, 31, 43, 55, 67, 79, 91, 103, 115, 127, 139, 151, 163, 175, 187, 199, 211, hoặc 223, và

vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin có SEQ ID NO: 9, 21, 33, 45, 57, 69, 81, 93, 105, 117, 129, 141, 153, 165, 177, 189, 201, 213, hoặc 225.

4. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể này là kháng thể IgG1 hoặc IgG4 của người.

5. Kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó mảnh liên kết kháng nguyên là scFv, (scFv)₂, Fab, Fab', F(ab')₂ của kháng thể kháng LILRB1, polypeptit dung hợp chứa scFv được dung hợp với Fc globulin miễn dịch, hoặc polypeptit dung hợp chứa scFv được dung hợp với vùng hằng định của chuỗi nhẹ.

6. Dược phẩm để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, chứa kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó bệnh ung thư được đặc trưng bởi sự biểu hiện quá mức của MHC Lớp I.

8. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này có hoạt tính ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư.

9. Phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

10. Vector tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic theo điểm 9.

11. Tế bào tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic theo điểm 9 hoặc vector tái tổ hợp chứa phân tử axit nucleic.

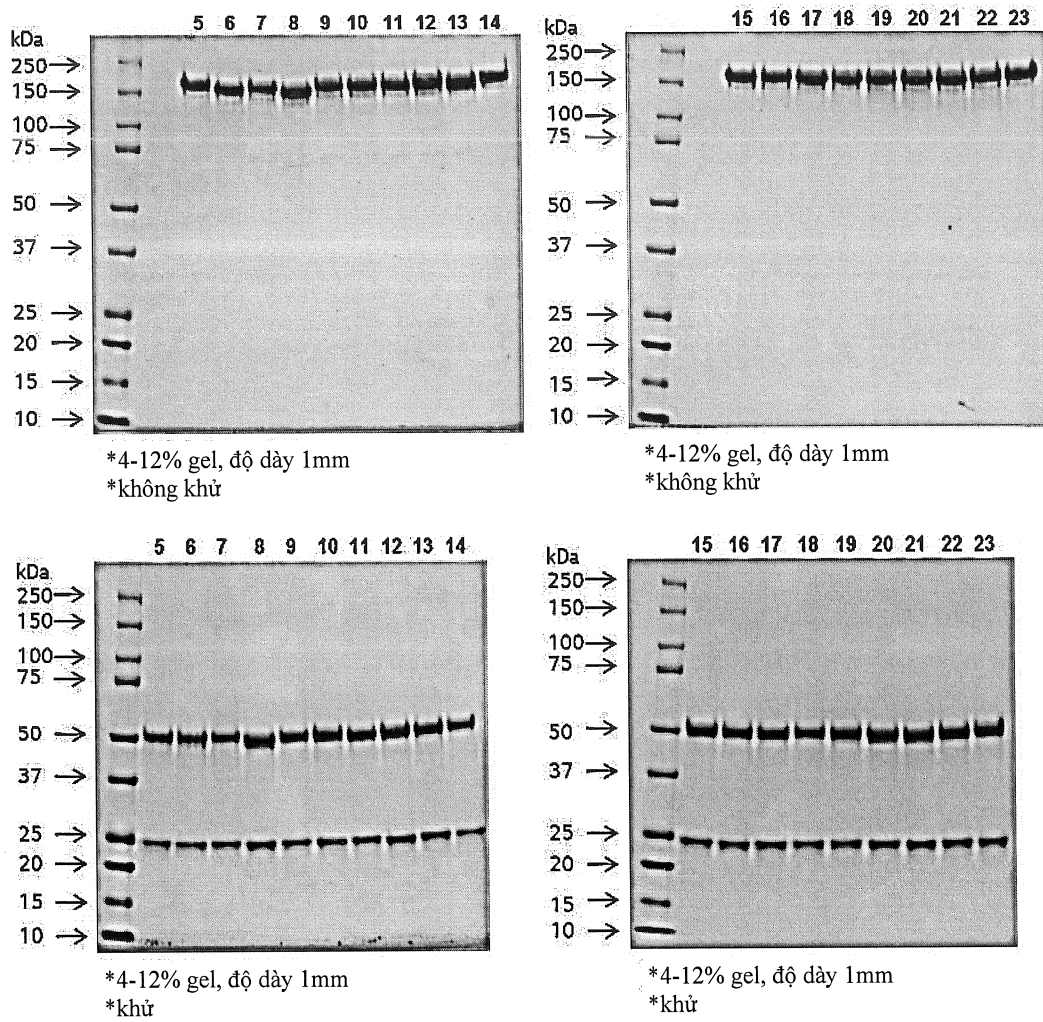
12. Phương pháp tạo ra kháng thể kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào tái tổ hợp theo điểm 11.

13. Dược phẩm để ức chế sự trốn tránh miễn dịch của tế bào ung thư, chứa kháng thể

kháng LILRB1 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

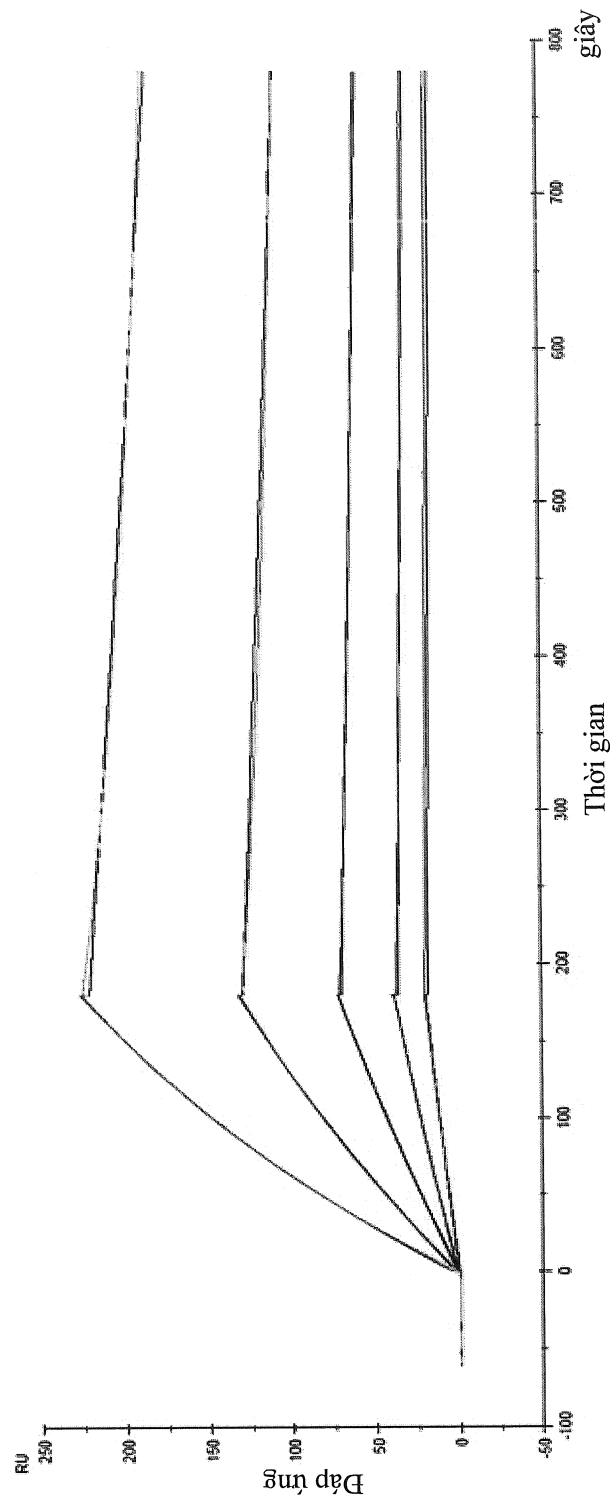
1/5

Fig. 1



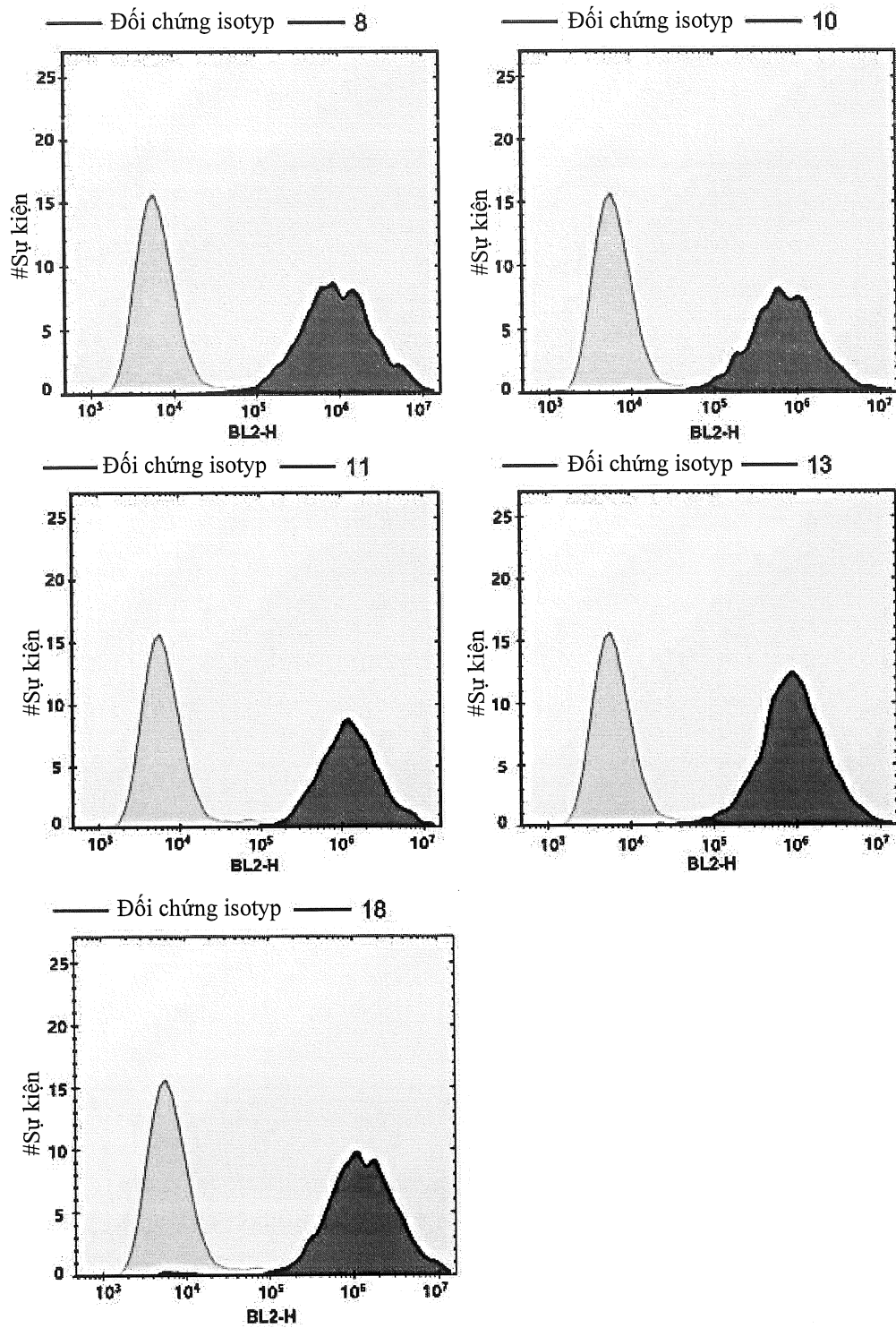
2/5

Fig. 2



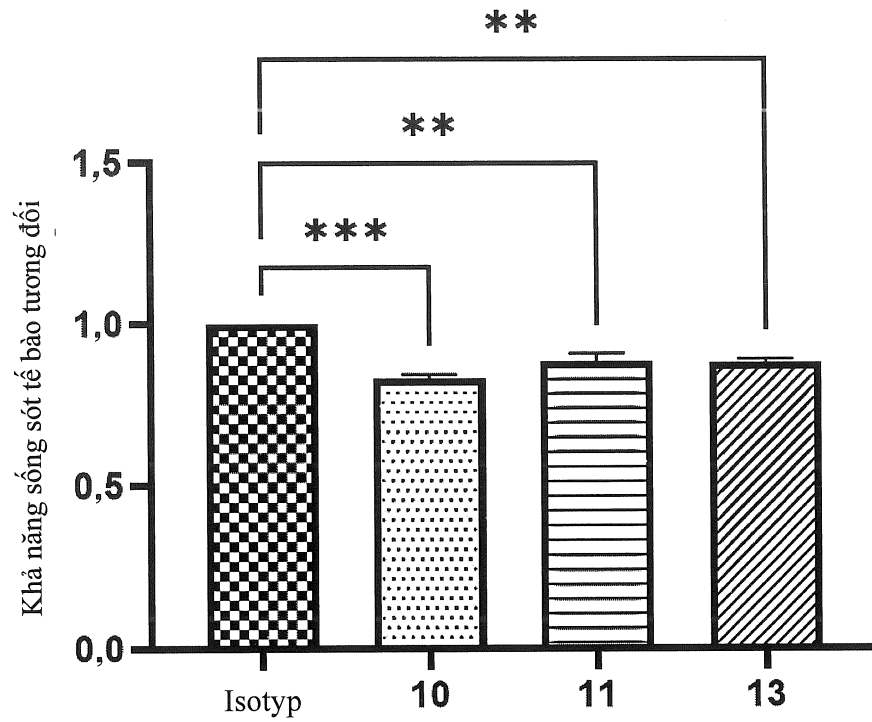
3/5

Fig. 3



4/5

Fig. 4

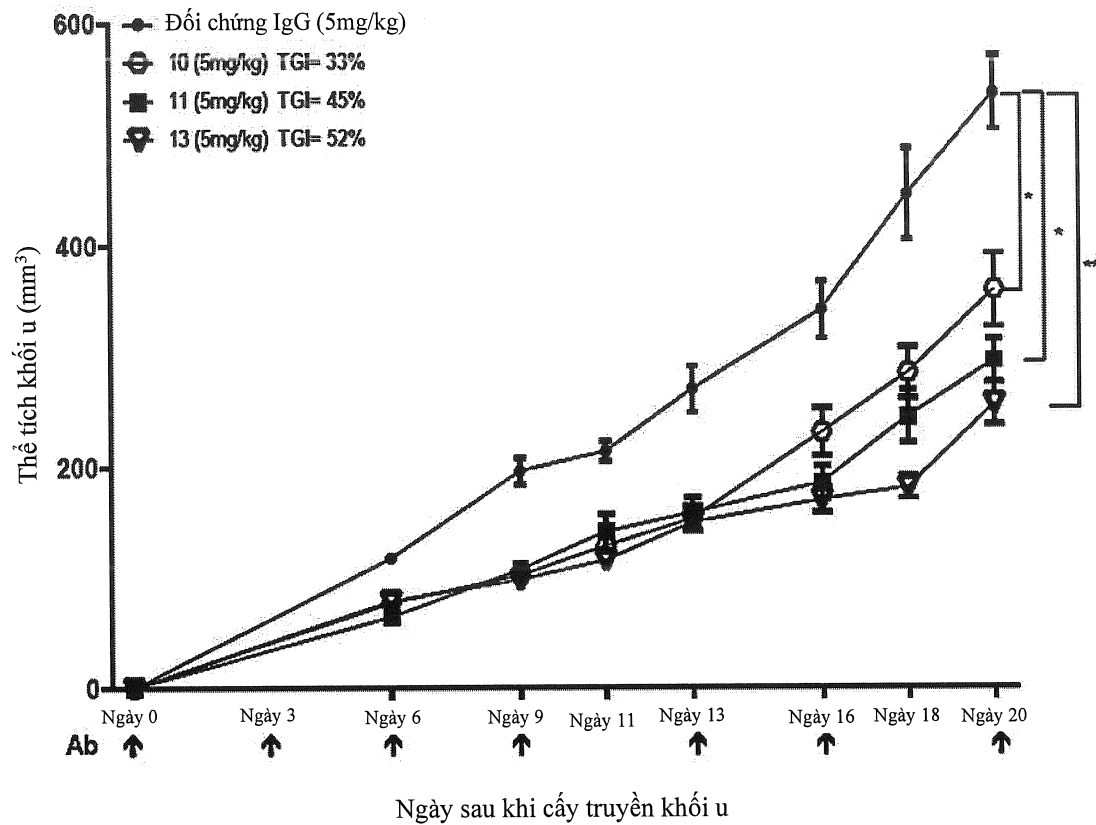


* Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn SEM (n=3), *P<0,05

5/5

Fig. 5

Tế bào HCT-116/ đại thực bào có nguồn gốc từ tế bào THP 1/ Chuột nhắt NOG/ kháng LILRB1/
Dùng trong màng bụng trong 3 tuần/C033



Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn SEM của 6 chuột nhắt mỗi nhóm. *P<0,05, **P < 0,01

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> LG CHEM, LTD.
 <120> KHÁNG THỂ KHÁNG LILRB1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY
 <130> OPP20212368KR
 <150> KR 10-2020-0094053
 <151> 2020-07-28
 <160> 230
 <170> koPatentIn 3.0
 <210> 1
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (5_CDR-L1)
 <400> 1
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 2
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (5_CDR-L2)
 <400> 2
 Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 3
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (5_CDR-L3)
 <400> 3
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr

```

1                      5

<210>      4
<211>      5
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (5_CDR-H1)

<400>      4
Ala Tyr Gly Ile His
  1                      5

<210>      5
<211>      17
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (5_CDR-H2)

<400>      5
Trp Ile Ile Pro Leu Ser Gly Gly Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
  1                      5                      10                      15

Gly

<210>      6
<211>      10
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (5_CDR-H3)

<400>      6
Leu Tyr Gly Trp Ala Glu Tyr Phe Asp Val
  1                      5                      10

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

<220>

```

<223> Tổng hợp (5_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 7

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 8

<211> 321

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (5_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 8

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgct gcgctagcca gtctatcgca aattacctga actggtatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca acttcactc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaattaa a
321

<210> 9
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (5_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

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

<210> 10
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (5_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 10
 caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60
 tcttgcaaag cctcaggcgg gacttttagt gcatacggta tccattgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtgg attatccac tgtctgggtg tgcacattat
 180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagactgtac
300

ggttgggcag aatacttcga tgtttggggg caggggtactc tggttaccgt ctcacgc
357

<210> 11
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (5_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 11
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ala Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (5_Chuỗi nặng)

<400> 12

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

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

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

Gly Trp Ile Ile Pro Leu Ser Gly Gly Ala His Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Tyr Gly Trp Ala Glu Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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

$\langle 210 \rangle$	13
$\langle 211 \rangle$	11
$\langle 212 \rangle$	PRT

8

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

<220>
 <223> Tổng hợp (6_CDR-H2)

<400> 17
 Trp Ile Ser Pro Glu Leu Gly Thr Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 18
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (6_CDR-H3)

<400> 18
 Leu Arg Tyr Gly Gln Thr Leu Tyr Gly Phe Asp Ile
 1 5 10

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

<220>
 <223> Tổng hợp (6_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 19
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 20
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (6_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 20
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60

attacttgtc gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatccactc tgaggtctgg tgtaccgtcc
 180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
 300

ggaactaaag tggaaattaa a
 321

<210> 21
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (6_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 21
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Glu Leu Gly Thr Ser Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Leu Arg Tyr Gly Gln Thr Leu Tyr Gly Phe Asp Ile Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 22
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (6_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 22
 caagttcagc tgggtccagag cggcgccagag gtgaagaagc ccggcagttc tgtaaggtt
 60

tcttgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacacca tttcttgggt gcggcaggcg
 120

cccggccagg gtctcgaatg gatggggtgg atttctccag aactgggtac ctctaactat
 180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagactgcgt
 300

tacggtcaga ctctgtacgg tttcgatata tggggtcagg gtactctgggt taccgtctca
 360

tcg
 363

<210> 23
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (6_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 23

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 24

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (6_Chuỗi nặng)

<400> 24

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

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

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-L1)

<400> 25
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu Asn
 1 5 10

<210> 26
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-L2)

<400> 26
 Gly Thr Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 27
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-L3)

<400> 27
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
 1 5

<210> 28
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-H1)

<400> 28
 Ser Tyr Gly Met His
 1 5

<210> 29
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-H2)

<400> 29
 Trp Ile Ile Pro Val Ser Gly Gly Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 30
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (7_CDR-H3)

<400> 30
 Gly Ser Trp Ala Tyr Tyr Ala Glu Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 31
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (7_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 31
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 32
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (7_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 32

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattggctga actggtatca gcagaaaccg
120ggcaaggcgc caaaattgct gatttacggt acttcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180cgtttctctg gcagcggttc tgggtacggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtttac gttcgggcag
300ggaactaaa tggaattaa a
321

<210> 33

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (7_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 33

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 34
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (7_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 34
caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaaggtt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacggta tgcattgggt gcggcaggcg
120

cccgccagg gtctcgaatg gatgggggtg attatcccag tttctgggtg tgcaacctat
180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagaggttct
300

tgggcatact acgctgaatt cgattactgg ggtcagggca ctttagtgac cgtctcatcg
360

360

<210> 35
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (7_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 35
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

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

<210> 36
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (7_Chuỗi nặng)

<400> 36
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

<210> 37
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-L1)

<400> 37
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 38
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-L2)

<400> 38
 Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 39

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

 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-L3)

 <400> 39
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 40
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-H1)

<400> 40
 Ser Tyr Gly Ile His
 1 5

<210> 41
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-H2)

<400> 41
 Trp Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 42
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (8_CDR-H3)

<400> 42

Val Gly Gly Val Gly Leu Tyr Val Phe Asp Val
1 5 10

<210> 43
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (8_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 43
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 44
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (8_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 44
gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcga gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgct gcgctagcca gtctatctct tcttacctga actggatatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatccactc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggttc tggtagcgat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtacac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 45
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (8_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

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

<210> 46
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (8_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 46
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacggta tccattgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtg attatcccaa tctctggtac caccaactat
 180
 gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240
 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagttggt
 300
 ggtgttggtc tgtacgtttt cgatgtttgg ggtcagggta ctctggttac cgtctcatcg
 360

360

<210> 47
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (8_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 47
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 48
<211> 446
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (8_Chuỗi nặng)

<400> 48
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Gly Gly Val Gly Leu Tyr Val Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 49
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-L1)

<400> 49
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-L2)

<400> 50
 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 51
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-L3)

<400> 51
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 52
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-H1)

<400> 52
 Ser Tyr Ala Ile His
 1 5

<210> 53
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-H2)

<400> 53
 Trp Ile Val Pro Gly Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 54
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (9_CDR-H3)

<400> 54
 Gln Ala Thr Leu Tyr Gln Thr Glu Tyr Met Asp Val
 1 5 10

<210> 55
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (9_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

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

<210> 56
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (9_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 56
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcca tcgtgtgaca
 60
 attacttgtc gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gattttacgca gcatcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180
 cgtttctctg gcagcggttc tggtagggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240
 gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcggggcag
 300
 ggaactaaag tggaaattaa a
 321

<210> 57
 <211> 121

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (9_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 57
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Val Pro Gly Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gln Ala Thr Leu Tyr Gln Thr Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 58
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (9_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 58
 caagttcagc tgggtccagag cggcgccagag gtgaagaagc ccggcagttc tgттаaggтт
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacgcaa tccattgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtgg attgttccag gtctgggtgt taccaactat
 180
 gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagacaggca
300

actctgtacc agactgaata catggatggt tggggtcagg gtactctggt taccgtctca
360

tcg
363

<210> 59
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (9_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 59
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 60

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (9_Chuỗi nặng)

<400> 60

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gln Ala Thr Leu Tyr Gln Thr Glu Tyr Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

<210> 61

```

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

<220>
<223>      Tổng hợp (10_CDR-L1)

<400>      61
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
  1                      5                10

<210>      62
<211>      7
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (10_CDR-L2)

<400>      62
Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser
  1                      5

<210>      63
<211>      9
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (10_CDR-L3)

<400>      63
Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
  1                      5

<210>      64
<211>      5
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (10_CDR-H1)

<400>      64
Ser His Tyr Met His
  1                      5

```

<210> 65
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (10_CDR-H2)

<400> 65
 Trp Ile Ser Pro Tyr Leu Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 66
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (10_CDR-H3)

<400> 66
 Asp Glu Thr Gly Ser Thr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 67
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (10_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 67
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 68
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (10_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 68
gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgtc gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatccaatc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcggttc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtttac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 69
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (10_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 69
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser His
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 Ser Pro Tyr Leu Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Glu Thr Gly Ser Thr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 70
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (10_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 70
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaaggtt
 60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tctcattaca tgcattgggt gcggcaggcg
 120

cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtg atttctccat acctgggttc taccaactat
 180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagatgaa
 300

actggttcta cttacggtgc attcgattac tggggtcagg gtactctggt taccgtctca
 360

tcg
 363

<210> 71
 <211> 214

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (10_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 71

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 72
 <211> 447
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (10_Chuỗi nặng)

<400> 72

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

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

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

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

Ala Arg Asp Glu Thr Gly Ser Thr Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

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

<210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-L1)

<400> 73
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 74
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-L2)

<400> 74
 Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 75
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-L3)

<400> 75
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 76
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-H1)

<400> 76
 Ser Tyr Tyr Val His
 1 5

<210> 77
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-H2)

<400> 77
 Trp Ile Ser Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 78
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_CDR-H3)

<400> 78
 Asp Tyr Tyr Val Ser Ala Tyr Gly Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 79
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 79
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 80
 <211> 321
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (11_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 80

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgat gcacccactc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 81

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (11_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 81

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

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

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

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

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 82
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 82
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttactacg ttcattgggt gcggcaggcg
 120

cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtgg atttctccat actctggtgg taccaactat
 180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagattac
 300

tacgtttctg catacgggtgc attcgattac tggggtcagg gtactctggt taccgtctca
 360

tcg
 363

<210> 83
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 83
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

<210> 84
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (11_Chuỗi nặng)

<400> 84
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

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

<210> 85
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-L1)

<400> 85
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 86
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-L2)

<400> 86
 Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-L3)

<400> 87
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 88
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-H1)

<400> 88
 Ser Tyr Asp Ile His
 1 5

<210> 89
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-H2)

<400> 89
 Arg Ile Val Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 90
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_CDR-H3)

<400> 90
 Arg Gln Ser Gln Ser Ser Val Tyr Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 91
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 91
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 92
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (12_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 92
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcga gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgtc gcgctagcca ggatatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca acttcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 93
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (12_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 93
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Arg Ile Val Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Gln Ser Gln Ser Ser Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 94
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (12_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 94

caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacgata tccattgggt gcggcaggcg
120

cccggccagg gtctcgaatg gatggggcgt attgttccat acctgggtgt taccaactat
180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagacgtcag
300

tctcagtctt ctgtttacgc attcgatata tggggtcagg gcactttagt gaccgtctca
360

tcg
363

<210> 95

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (12_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 95

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

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

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

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

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

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

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

<210> 96
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (12_Chuỗi nặng)

<400> 96
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Arg Ile Val Pro Tyr Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Gln Ser Gln Ser Ser Val Tyr Ala Phe Asp Ile Trp Gly

100					105					110					
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser
		115					120					125			
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
	130					135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180					185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
		195					200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
			260					265					270		
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
		275					280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
			340					345					350		
Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
		355					360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp

<400> 99
Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 100
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_CDR-H1)

<400> 100
 Gly Tyr Tyr Ile His
 1 5

<210> 101
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_CDR-H2)

<400> 101
 Trp Ile Ser Pro Ser Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 102
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_CDR-H3)

<400> 102
 Asp Ile Ser Val Arg Val Val Gln Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 103
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 103
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 104
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (13_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 104
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcga gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatcccgct tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180
 cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240
 gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tottactctt ttccgtttac gttcggggcag
 300
 ggaactaaag tggaaattaa a
 321

<210> 105
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

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

<210> 106
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (13_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 106
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt gggtactaca tccattgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtgg atttctccat cttctgggtg taccatctat
 180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagatatc
300

tctgttcgtg ttgttcaggc attcgattac tggggtcagg gtactctggg taccgtctca
360

tcg
363

<210> 107
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (13_Chuồni nhẹ_Kapa)

<400> 107
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

 <210> 108
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (13_Chuỗi nặng)

 <400> 108
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Gly Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Pro Ser Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Ser Val Arg Val Val Gln Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175

Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val		
			180					185					190				
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His		
		195					200					205					
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly		
	210					215					220						
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser		
225					230					235					240		
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg		
				245					250					255			
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro		
			260					265					270				
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala		
		275					280					285					
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val		
	290					295					300						
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr		
305					310					315					320		
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr		
				325					330					335			
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu		
			340					345					350				
Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys		
		355					360					365					
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser		
	370					375					380						
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp		
385					390					395					400		
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser		
				405					410					415			
Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala		
			420					425					430				
Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu	Gly			
		435					440					445					

<210> 109
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-L1)

 <400> 109
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 110
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-L2)

<400> 110
 Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

<210> 111
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-L3)

<400> 111
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 112
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-H1)

<400> 112
 Ser Tyr Tyr Met His

1 5

<210> 113
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-H2)

<400> 113
 Trp Ile Ser Pro Tyr Leu Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 114
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_CDR-H3)

<400> 114
 Ala Gly Tyr Gln Gln Ala Gln Tyr Trp Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 115
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 115
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

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

<210> 116
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 116
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcca tcgtgtgaca
 60
 attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca acttccaatc tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180
 cgtttctctg gcagcggttc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240
 gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tottactctt ttccgtggac gttcggggcag
 300
 ggaactaaag tggaattaa a
 321

<210> 117
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 117
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser 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 Ser Pro Tyr Leu Gly Ile Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Gly Tyr Gln Gln Ala Gln Tyr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 118

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (14_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 118

caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgtaaggtt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttactaca tgcattgggt gcggcaggcg
120

cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtg atttctccat acctgggtat caccaactat
180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgctc cagagcaggt
300

taccagcagg cacagtactg gttcgattac tggggtcagg gcacttttagt gaccgtctca
360

tcg

363

<210> 119
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 119
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 120

<211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (14_Chuỗi nặng)

<400> 120

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

<400> 121
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 122
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (15_CDR-L2)

<400> 122
 Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 123
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (15_CDR-L3)

<400> 123
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 124
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (15_CDR-H1)

<400> 124
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 125
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (15_CDR-H2)

<400> 125

Trp Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 126
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_CDR-H3)

<400> 126
 Gln His Ser Val Gly Ser Val Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 127
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 127
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 128

<211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 128
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca acttcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180
 cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240
 gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtacac gttcgggcag
 300
 ggaactaaag tggaattaa a
 321

<210> 129
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 129
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ile Pro Ile Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

	85		90		95										
Ala	Arg	Gln	His	Ser	Val	Gly	Ser	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
		100					105						110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115													

<210> 130
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 130
 caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacgcaa tgtcttgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtg attatcccaa tctctggtac caccaactat
 180
 gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240
 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagacagcat
 300
 tctgttggtt ctgttttcga ttactgggggt cagggtactc tggttaccgt ctcatcg
 357

<210> 131
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (15_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400>	131														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10					15		
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Tyr
		20					25						30		

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

<210> 132

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (15_Chuỗi nặng)

<400> 132

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

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

74

$\langle 210 \rangle$	135
$\langle 211 \rangle$	9

<212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (16_CDR-L3)

<400> 135
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 136
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (16_CDR-H1)

<400> 136
 Ser Tyr Tyr Met Thr
 1 5

<210> 137
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (16_CDR-H2)

<400> 137
 Gly Ile Ser Pro Ile Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 138
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (16_CDR-H3)

<400> 138
 Leu Leu Val Gly Val Ser Glu Thr Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 139
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (16_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 139
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 140
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (16_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 140
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgtga gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgct gcgctagcca ggatatctct tcttggtga actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180

cgtttctctg gcagcgggttc tggtagggat tttaccctga ccattctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 141
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (16_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 141
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ser Pro Ile Leu Gly Val Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Leu Leu Val Gly Val Ser Glu Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (16_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 142

caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgттаaggтт
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttactaca tgacctgggt gcggcaggcg
120

cccgccaggt gtctcgaatg gatgggggggt atttctccaa tcctgggtgt taccaactat
180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagactgctg
300

gttggtgttt ctgaaactta cttcgattac tgggggtcagg gtactctggt taccgtctca
360

tcg
363

<210> 143

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (16_Chuồni nhẹ_Kapa)

<400> 143

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 144
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (16_Chuỗi nặng)

<400> 144
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Leu Leu Val Gly Val Ser Glu Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

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

115					120					125					
Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala
130						135					140				
Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val
145					150					155					160
Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala
				165					170					175	
Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val
			180					185					190		
Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His
			195				200					205			
Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly
	210					215					220				
Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg
				245					250					255	
Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro
			260						265				270		
Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala
	275						280					285			
Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val
	290					295					300				
Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr
305					310					315					320
Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr
				325					330					335	
Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu
			340					345					350		
Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys
			355				360					365			
Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser
	370					375					380				
Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp
385					390					395					400
Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser

405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 145
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-L1)

<400> 145
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 146
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-L2)

<400> 146
 Ala Ala Ser Asn Met His Ser
 1 5

<210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-L3)

<400> 147
 Gln Gln Ser His Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 148

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

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-H1)

<400> 148
 Thr Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 149
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-H2)

<400> 149
 Gly Ile Ser Pro Thr Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 150
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_CDR-H3)

<400> 150
 Val Arg Tyr Ala Gly Trp Thr Gly Tyr Phe Asp Leu
 1 5 10

<210> 151
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (17_Chuyển nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 151

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

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

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

Tyr Ala Ala Ser Asn Met His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Phe Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 152

<211> 321

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (17_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 152

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60

attacttgtc gcgctagcca gtctatctct aattacctga actggtatca gcagaaaccg
 120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca gcatccaata tgcactctgg tgtaccgtcc
 180

cgtttctctg gcagcggttc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tctcactctt ttccgtggac gttcgggcag
 300

ggaactaaag tggaattaa a
 321

<210> 153

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (17_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 153

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Val Arg Tyr Ala Gly Trp Thr Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 154

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (17_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 154

caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt acctacgcaa tgtcttgggt gcggcaggcg
120

cccgccagg gtctcgaatg gatgggggggt atttctccaa ccctgggtat cgcaaactat
180

gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagttcgt
300

tacgcaggtt ggactgggta cttcgatctg tgggggtcagg gtactctggg taccgtctca
360

tcg
363

<210> 155
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (17_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 155
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Asn Met His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser His Ser Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210
 <210> 156
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (17_Chuỗi nặng)
 <400> 156
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ser Pro Thr Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Val Arg Tyr Ala Gly Trp Thr Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440 445

<210> 157
 <211> 11

```

<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (18_CDR-L1)

<400>      157
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Trp Leu Asn
  1              5              10

<210>      158
<211>      7
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (18_CDR-L2)

<400>      158
Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
  1              5

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

<220>
<223>      Tổng hợp (18_CDR-L3)

<400>      159
Gln Gln Ser Glu Ser Phe Pro Trp Thr
  1              5

<210>      160
<211>      5
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (18_CDR-H1)

<400>      160
Ser Tyr Asp Ile Asn
  1              5

```

<210> 161
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (18_CDR-H2)

<400> 161
 Trp Ile Ile Pro Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 162
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (18_CDR-H3)

<400> 162
 Asp Ser Gln Ser Ser Tyr Ile Gly Tyr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 163
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (18_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 163
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

91

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ile Pro Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ser Gln Ser Ser Tyr Ile Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 166
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (18_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 166
 caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60

 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttacgata tcaactgggt gcggcaggcg
 120

 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtg attatcccaa cctctggttc taccaactat
 180

 gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240

 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagattct
 300

 cagtcttctt acatcggtta cttcgatgtt tggggtcagg gtactctgggt taccgtctca
 360

 tcg
 363

<210> 167
 <211> 214
 <212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (18_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 167

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 168

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (18_Chuỗi nặng)

<400> 168

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

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

<210> 169
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-L1)

<400> 169
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 170

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-L2)

<400> 170
 Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-L3)

<400> 171
 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 172
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-H1)

<400> 172
 Ala Tyr Gly Ile Ser
 1 5

<210> 173
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-H2)

<400> 173
 Arg Ile Ile Pro Tyr Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Gly

<210> 174
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (19_CDR-H3)

<400> 174
 Leu Ser Tyr Gly Ile Gly Tyr Glu Ser Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 175
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (19_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 175
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

 Tyr Asp Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 176
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (19_Chuồni nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 176

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcga gcgtgggcga tcgtgtgaca
60attacttgct gcgctagcca gtctatctct aattaccta actggtatca gcagaaaccg
120ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgat acttcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180cgtttctctg gcagcgggtc tggtacggat tttacccta ccatctcaag cctccagcct
240gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactcta ctccgtacac gttcgggcag
300ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 177

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (19_Chuồni nặng_Vùng biến đổi)

<400> 177

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

Ala Arg Leu Ser Tyr Gly Ile Gly Tyr Glu Ser Phe Asp Val Trp Gly

100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 178
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (19_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 178
 caagttcagc tggccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaaggtt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt gcatacggta tctcttgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatggggcgt attatcccat acctgggtac cgcaaactat
 180
 gcacaaaaat tccaaggccg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240
 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagactgtct
 300
 tacggatatcg gttacgaatc tttcgatgtt tggggtcagg gcactttagt gaccgtctca
 360
 tcg
 363

<210> 179
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (19_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 179
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30

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

<210> 180

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (19_Chuỗi nặng)

<400> 180

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35	40	45
Gly Arg Ile Ile Pro Tyr Leu Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe		
50	55	60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Leu Ser Tyr Gly Ile Gly Tyr Glu Ser Phe Asp Val Trp Gly		
	100	105
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
	115	120
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
	130	135
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
	145	150
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
	165	170
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
	180	185
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		
	195	200
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly		
	210	215
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser		
	225	230
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
	245	250
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
	260	265
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
	275	280
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
	290	295
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
	305	310
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		

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

<210> 181
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-L1)

<400> 181
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 182
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-L2)

<400> 182
 Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

<210> 183
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-L3)

<400> 183
 Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
 1 5

<210> 184
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-H1)

<400> 184
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 185
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-H2)

<400> 185
 Ser Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 186
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_CDR-H3)

<400> 186
 Glu Leu Gly Gly Tyr Gly Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 187
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (20_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 187
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 188
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (20_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 188
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgct gcgctagcca gtctatctct tcttacctga actggtatca gcagaaaccg
 120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgat acttccactc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtacggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 189

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (20_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 189

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Leu Gly Gly Tyr Gly Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 190

<211> 363

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (20_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 190

caagttcagc tgggtccagag cggcgcagag gtgaagaagc ccggcagttc tgттаaggtt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttatgcaa tgtcttgggt gcggcaggcg
120

cccggccagg gtctcgaatg gatgggggtct atctcttctt ctggtgggtc tacttactat
180

gccgattcag tgaaggggtcg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
240

atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagaactg
300

ggtggttacg gtttctctta cttcgattac tggggtcagg gcactttagt gaccgtctca
360

tcg
363

<210> 191

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (20_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 191

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

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

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

Tyr	Asp	Thr	Ser	Thr	Leu	Gln	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 192

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (20_Chuỗi nặng)

<400> 192

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Glu Leu Gly Gly Tyr Gly Phe Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser		
225	230	235
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg		
245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro		
260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala		
275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val		
290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr		
305	310	315
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		

<400> 195
Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 196
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (21_CDR-H1)

<400> 196
 Asp Tyr Ala Met Ser
 1 5

<210> 197
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (21_CDR-H2)

<400> 197
 Gly Ile Ser Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15

<210> 198
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (21_CDR-H3)

<400> 198
 Ala Val Ser Tyr Trp Ser Tyr Thr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 199
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (21_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 199

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

<210> 200

<211> 321

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (21_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 200

gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgccta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgct gcgctagcca gtctatccgt aattacctga actggtatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgca acttcctctc tgcagtctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

<210> 201

<211> 118

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (21_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 201

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

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

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

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

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
65 70 75 80

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 202

<211> 354

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (21_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 202

caagttcagc tgggtccagag cggcgccagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
60

tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt gattatgcaa tgtcttgggt gcggcaggcg
120

cccggccagg gtctcgaatg gatgggggggt atctctgggt ctgatatcta ctatgccgat
180

tcagtgaagg gtcgcgtaac tattaccgcc gacgaatcaa cctccaccgc ctacatggaa
240

ctcagctctc tgaggtcaga agacacggcc gtctattatt gcgccagagc agtttcttac
300

tggtcttaca cttttgatta ctgggggtcag ggcacttttag tgaccgtctc atcg
354

<210> 203
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (21_Chuồni nhẹ_Kapa)

<400> 203
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Arg Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

 <210> 204
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (21_Chuỗi nặng)

 <400> 204
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ser Gly Ser Asp Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
 50 55 60
 Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 65 70 75 80
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 85 90 95
 Ala Val Ser Tyr Trp Ser Tyr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
 195 200 205

```

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225                               230                       235                       240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
                               245                       250                       255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
                               260                       265                       270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                               275                       280                       285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                               290                       295                       300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305                               310                       315                       320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                               325                       330                       335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
                               340                       345                       350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
                               355                       360                       365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
                               370                       375                       380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                               390                       395                       400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
                               405                       410                       415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
                               420                       425                       430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
                               435                       440

```

```

<210>      205
<211>      11
<212>      PRT
<213>      Trình tự nhân tạo

<220>
<223>      Tổng hợp (22_CDR-L1)

```

<400> 205
Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 206
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (22_CDR-L2)

<400> 206
Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 207
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (22_CDR-L3)

<400> 207
Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 208
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (22_CDR-H1)

<400> 208
Ser Tyr Ala Met His
1 5

<210> 209
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (22_CDR-H2)

<400> 209

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

Gly

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (22_CDR-H3)

<400> 210

Ala Leu Gly Val Val Gly Gly Thr Trp Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 211

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (22_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 211

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 212
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp (22_Chuỗi nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 212
gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
60

attacttgct gcgctagcca gtctatcggg tcttacctga actggtatca gcagaaaccg
120

ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgat gcatccactc tgagtgctgg tgtaccgtcc
180

cgtttctctg gcagcgggtc tggtaggat tttaccctga ccatctcaag cctccagcct
240

gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
300

ggaactaaag tggaaattaa a
321

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

<220>
<223> Tổng hợp (22_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Leu Gly Val Val Gly Gly Thr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 214
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (22_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 214
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgtaaggtt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt tcttatgcaa tgcactgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatggggggg atctcttctt ctggtggtac tacttactat
 180
 gccgattcag tgaaggggtc cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240
 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagagcactg
 300
 ggtgttggtg gtggtacttg gttcgattac tggggtcagg gcacttttagt gaccgtctca
 360
 tcg
 363

<210> 215
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (22_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 215
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 216
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (22_Chuỗi nặng)

<400> 216
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ser Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ala Leu Gly Val Val Gly Gly Thr Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285

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

<210> 217
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp (23_CDR-L1)

<400> 217
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 218
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>

<223> Tổng hợp (23_CDR-L2)

<400> 218

Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1 5

<210> 219

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (23_CDR-L3)

<400> 219

Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 220

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (23_CDR-H1)

<400> 220

Asp Tyr Ala Met His
1 5

<210> 221

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (23_CDR-H2)

<400> 221

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

Gly

<210> 222

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

<220>
 <223> Tổng hợp (23_CDR-H3)

<400> 222
 Ser Ala Thr Phe Gly Val Trp Glu Thr Phe Asp Val
 1 5 10

<210> 223
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuyển nhẹ_Vùng biến đổi)

<400> 223
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Phe Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 224
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuyển nhẹ_Vùng biến đổi_gen)

<400> 224
 gacattcaaa tgacgcagag tccctcctca ctgagtgcta gcgtgggcga tcgtgtgaca
 60
 attacttgtc gcgctagcca gtctatctct aattaccta actggtatca gcagaaaccg
 120
 ggcaaggcgc caaaattgct gatttacgat acttccactc tgcagtctgg tgtaccgtcc
 180
 cgtttctctg gcagcgggtc tggtagggat ttaccctga ccatctcaag cctccagcct
 240
 gaagattttg ccacctatta ttgtcagcaa tcttactctt ttccgtggac gttcgggcag
 300
 ggaactaaag tggaattaa a
 321

<210> 225
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi)

<400> 225
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Ser Ala Thr Phe Gly Val Trp Glu Thr Phe Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 226
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuỗi nặng_Vùng biến đổi_gen)

<400> 226
 caagttcagc tgggtccagag cggcgagag gtgaagaagc ccggcagttc tgttaagggt
 60
 tcctgcaaag cctcaggcgg gacttttagt gattatgcaa tgcactgggt gcggcaggcg
 120
 cccggccagg gtctcgaatg gatgggggca atctctgggt ctggtggtta cactcactat
 180
 gccgattcag tgaagggctg cgtaactatt accgccgacg aatcaacctc caccgcctac
 240
 atggaactca gctctctgag gtcagaagac acggccgtct attattgcgc cagatctgca
 300
 actttcgggtg tttgggaaac ttctgatgtt tggggtcagg gcactttagt gaccgtctca
 360
 tcg
 363

<210> 227
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuỗi nhẹ_Kapa)

<400> 227
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

<210> 228
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (23_Chuỗi nặng)

<400> 228
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Tyr Thr His Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440 445

<210> 229

<211> 326

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp (IgG4_Fc)

<400> 229

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 Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Ala Ala 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
 325

<210> 230
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp (Kapa_Vùng hằng định)

<400> 230
 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