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

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

(11) **1-0046125**

(51)[2020.01] **C07K 16/18**; A61P 27/02

(13) **B**

(21) 1-2020-06085

(22) 01/04/2019

(86) PCT/US2019/025123 01/04/2019

(87) WO2019/195136 10/10/2019

(30) 62/652,253 03/04/2018 US

(45) 26/05/2025 446

(43) 25/05/2021 398A

(73) NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC. (US)
333 Oyster Point Boulevard, South San Francisco, California 94080, United States of America

(72) Dana Yen Mei DUEY (US); Zhonghao LIU (CN); Jie TANG (US); Yan WANG (US); Yiyuan YIN (CN); Wenwu ZHAI (US); Jared Martin HIGBEE (US).

(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) KHÁNG THỂ MÀ LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU THÀNH PHẦN BỔ TRỢ C3 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA KHÁNG THỂ NÀY

(21) 1-2020-06085

(57) Sáng chế đề xuất các tác nhân liên kết, như kháng thể (kể cả các đoạn biến đổi của chuỗi đơn), mà liên kết đặc hiệu với thành phần bổ trợ C3, kể cả C3 ở người. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa các tác nhân liên kết và các kháng thể này. Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit liên quan và vật truyền mã hóa các tác nhân liên kết này và tế bào có chứa chúng. Sáng chế còn đề xuất phương pháp tạo ra các tác nhân này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập chung đến tác nhân liên kết thành phần bổ thể C3 (C3), cụ thể là kháng thể liên kết C3 người, cũng như phương pháp điều trị sử dụng các tác nhân này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dòng bổ thể chủ yếu tham gia vào việc phát hiện và loại bỏ các tác nhân gây bệnh lạ như vi khuẩn. Hệ thống bổ thể bao gồm hơn 30 protein liên kết tế bào và tuần hoàn (*ví dụ* C1, C1q, C1r, C1s, C2, C3, C3a, C3b, C4, Yếu tố B, Yếu tố D, Yếu tố H, Yếu tố I). Có ba con đường hoạt hóa bổ thể chính, con đường cổ điển (CP), con đường lectin (MBL) và con đường thay thế (AP).

Ba con đường bổ thể được làm cho bắt đầu bởi các yếu tố khác nhau, mỗi yếu tố dẫn đến sự phân cắt của thành phần bổ thể C3. Con đường bổ thể cổ điển được hoạt hóa khi phức hợp C1 liên kết với phức hợp kháng nguyên-kháng thể đặc hiệu, thường là globulin miễn dịch M (IgM), IgG3, hoặc IgG1. Điều này gây ra sự thay đổi hình dạng trong phức hợp C1, cho phép nó phân cắt C4 và C2 để tạo ra phức hợp C4bC2b. C4bC2b hoạt động như là C3 convertaza của con đường cổ điển. Con đường bổ thể lectin được hoạt hóa khi lectin liên kết manoza (MBL) liên kết với các polysacarit chứa manoza trên vi sinh vật, làm bắt đầu sự phân cắt C4 và C2 bằng phức hợp serin proteaza kết hợp MBL-MBL. Như trong con đường cổ điển, phức hợp C4bC2b tạo thành C3 convertaza của con đường lectin. Con đường tín hiệu tiến hóa lâu đời nhất trong ba con đường, con đường bổ thể thay thế hoạt động cả dưới dạng độc lập và dưới dạng vòng khuếch đại đối với, các con đường cổ điển và lectin. Con đường bổ thể thay thế trải qua quá trình tự hoạt hóa mức độ thấp thông qua quá trình thủy phân tự phát, chậm của C3. Ngay khi bị thủy phân, C3(H_2O) liên kết với bổ thể Yếu tố B, mà sau đó được phân cắt bởi bổ thể Yếu tố D thành C3(H_2O)Bb, tạo thành C3 convertaza của con đường bổ thể thay thế. Những con đường khác nhau này cùng hội tụ đến sự phân cắt của thành phần bổ thể C3 thành C3a và C3b. Trên các tế bào chủ, các yếu tố nội sinh làm tắt dòng bổ thể. Trên tác nhân gây

bệnh, dòng bổ thể tiếp tục với sự phân cắt của thành phần bổ thể C5, mà kích hoạt sự chết tế bào thông qua quá trình thực bào, viêm và cuối cùng là hoạt hóa phức hợp tấn công màng (MAC). (*Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. tái bản lần thứ 5; Chương: The complement system and innate immunity*; New York: Garland Science; 2001.)

Mặc dù hệ thống bổ thể theo truyền thống được coi là một phần của hệ thống miễn dịch, nghĩa là bảo vệ chống lại các tác nhân gây bệnh ngoại lai, hoạt tính bổ thể cũng có vai trò trong việc duy trì các mô khỏe mạnh. Ví dụ, sự thanh thải của các tế bào chết theo chương trình được tạo điều kiện thuận lợi bằng con đường bổ thể. Tuy nhiên, sự hoạt hóa bổ thể không thích hợp hoặc quá mức được cho là nguyên nhân hoặc yếu tố góp phần gây ra một số bệnh và rối loạn.

Một trong số các bệnh mà sự hoạt hóa bổ thể được cho là có liên quan đến là bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD). AMD là nguyên nhân chính gây mất thị lực ở người cao tuổi ở các nước phát triển và trên toàn cầu ảnh hưởng đến xấp xỉ 9% dân số thế giới. Có hai loại AMD, thể khô (khoảng 85-90% bệnh nhân) và thể ướt (khoảng 10-15% bệnh nhân). AMD thể ướt xảy ra khi các mạch máu bất thường (được gọi là sự tạo mạch mới thuộc màng mạch hoặc CNV) phát triển dưới võng mạc và điểm vàng. Các mạch máu mới này có thể chảy máu và rò rỉ dịch lỏng, khiến điểm vàng phồng lên hoặc nâng lên khỏi vị trí bằng phẳng bình thường, do đó làm biến dạng hoặc phá hủy thị lực trung tâm. Trong những trường hợp này, sự mất thị lực có thể nhanh chóng và nghiêm trọng. AMD thể khô được đặc trưng bởi sự hình thành của mảng kết tụ màu vàng drusen dưới võng mạc. Teo địa lý (GA) là dạng tiến triển (muộn) của AMD thể khô. GA được đặc trưng bởi sự mất dần các khu vực của biểu mô sắc tố võng mạc (RPE), mất các thụ thể ánh sáng (tế bào hình que và tế bào hình nón), mất rìa thần kinh của võng mạc và mất mao mạch của màng mạch. Việc mất một hoặc nhiều tế bào và/hoặc mô này dẫn đến mất thị lực trung tâm vĩnh viễn. Mặc dù đã có một số tiến bộ trong việc phát triển các phương pháp điều trị mới cho AMD thể ướt, cụ thể là việc sử dụng các chất ức chế VEGF, không có phương pháp điều trị nào được chấp thuận cho AMD thể khô và/hoặc GA. Do đó, cần có các tác nhân điều trị mới và các phương pháp sử dụng các tác nhân đó để điều trị AMD.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất tác nhân liên kết, kháng thể, dược phẩm chứa tác nhân liên kết hoặc kháng thể đơn dòng này, polynucleotit đã được phân lập cũng như vật truyền, tế bào đã được phân lập chứa polynucleotit này, mà liên kết thành phần bổ thể C3, mà là hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn khác nhau ở mắt. Sáng chế đề xuất các tác nhân liên kết thành phần bổ thể C3 (*ví dụ* SEQ ID NO:1). Các tác nhân này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polypeptit như kháng thể liên kết đặc hiệu với C3. Các tác nhân này có thể được gọi là "tác nhân liên kết C3" trong bản mô tả này. Sáng chế đề xuất các phương pháp tạo ra và sử dụng tác nhân liên kết C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế hoạt tính C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển, con đường bổ thể thay thế, hoặc cả con đường bổ thể cổ điển và thay thế. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng trong liệu pháp kết hợp. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng kết hợp với ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp phần có chứa các tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Polynucleotit và/hoặc vectơ mã hóa cho tác nhân liên kết C3 và phương pháp tạo ra tác nhân này cũng được đề xuất. Tế bào có chứa hoặc sản xuất tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây được đề xuất. Tế bào có chứa các polynucleotit và/hoặc các vectơ được mô tả ở đây cũng được đề xuất.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các tác nhân mà liên kết C3*(ví dụ*, SEQ ID NO:1). Theo một số phương án, tác nhân liên kết với C3 người (*ví dụ*, SEQ ID NO:1). Theo một số phương án, tác nhân này liên kết với C3 khỉ cynomolgus ("cyno") (*ví dụ*, SEQ ID NO:32). Theo một số phương án, tác nhân này liên kết với C3 người và C3 cyno. Theo một số phương án, tác nhân này là kháng thể. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 cyno. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết C3 người và C3 cyno. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người và không

liên kết với C3 chuột nhắt. Theo một số phương án, tác nhân này không liên kết C3 chuột nhắt ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người và không liên kết với C3 chuột cống. Theo một số phương án, tác nhân không liên kết với C3 chuột cống ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người và không liên kết với C3b người. Theo một số phương án, tác nhân không liên kết C3b người ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người với ái lực lớn hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của kháng thể này với C3b người. Theo một số phương án, tác nhân là kháng thể liên kết với C3 người có ái lực lớn hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của kháng thể này với C3b người. Theo một số phương án, ái lực được đo bằng cách sử dụng công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) trong hệ thống Biacore như được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 người (*ví dụ*, SEQ ID NO:1) và có ít nhất là một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) tính chất sau: (a) liên kết với C3 cyno (*ví dụ*, SEQ ID NO:32), (b) ức chế sự phân cắt C3, (c) ức chế sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a, (d) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (e) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (f) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế và con đường bổ thể cổ điển (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (g) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, (h) không liên kết ở mức phát hiện được với C3d, (i) không liên kết ở mức phát hiện được với C3a, (j) không liên kết ở mức phát hiện được với C3b, (k) không liên kết ở mức phát hiện được với iC3b, (l) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb và C3d, (m) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, C3d và C3a, (n) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, C3d, C3a, C3b và iC3b, (o) liên kết với C3 người (*ví dụ*, SEQ ID NO:1) với ái lực lớn hơn compstatin, và (p) có thời gian bán thải bằng khoảng 4-5 ngày trong dịch thủy tinh người. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế

và con đường bổ thể cổ điển (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu). Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:8, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:13, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:14, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:15, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:16, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; hoặc (f) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:17, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:14, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (b) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (c) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (d) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; hoặc (e) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID

NO:25. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tác nhân (ví dụ, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 người và có ít nhất là một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) trong số các tính chất sau: (a) liên kết với C3 cyno (*ví dụ*, SEQ ID NO:32), (b) ức chế sự phân cắt C3, (c) ức chế sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a, (d) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế (ví dụ, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (e) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển (ví dụ, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (f) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế và con đường bổ thể cổ điển (ví dụ, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu), (g) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, (h) không liên kết ở mức phát hiện được với C3d, (i) không liên kết ở mức phát hiện được với C3a, (j) không liên kết ở mức phát hiện được với C3b, (k) không liên kết ở mức phát hiện được với iC3b, (l) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb và C3d, (m) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, C3d và C3a, (n) không liên kết ở mức phát hiện được với Yếu tố Bb, C3d, C3a, C3b và iC3b, (o) liên kết với C3 người (ví dụ, SEQ ID NO:1) với ái lực lớn hơn compstatin và (p) có thời gian bán thải khoảng 4-5 ngày trong dịch thủy tinh của người, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này là để sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh được chọn từ AMD, thoái hóa điểm vàng, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc do sinh non, chứng loạn dưỡng điểm vàng, loạn dưỡng võng mạc, viêm màng bồ đào, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm võng mạc sắc tố, sự tạo mạch mới của màng mạch, sự tạo mạch mới của võng mạc và viêm mắt. Theo một số phương án, bệnh này là AMD. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế và con đường bổ thể cổ điển (*ví dụ*, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu).

Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG

(SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT

(SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân này là kháng thể.

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2, và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa

YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2, và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2, và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2, và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2, và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2

chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 còn chứa (a) vùng khung (FR) 1 chuỗi nặng, FR2 chuỗi nặng, FR3 chuỗi nặng, và FR4 chuỗi nặng; và/hoặc (b) FR1 chuỗi nhẹ, FR2 chuỗi nhẹ, FR3 chuỗi nhẹ và FR4 chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa FR1 chuỗi nặng, FR2 chuỗi nặng, FR3 chuỗi nặng và FR4 chuỗi nặng. Theo một số phương án, tác nhân có chứa FR1 chuỗi nhẹ, FR2 chuỗi nhẹ, FR3 chuỗi nhẹ và FR4 chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa (a) FR1 chuỗi nặng, FR2 chuỗi nặng, FR3 chuỗi nặng, và FR4 chuỗi nặng; và (b) FR1 chuỗi nhẹ, FR2 chuỗi nhẹ, FR3 chuỗi nhẹ và FR4 chuỗi nhẹ.

Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% so với SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 90% so với SEQ ID NO:19 hoặc SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:23 và vùng biến chuỗi nhẹ có độ

tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân này là kháng thể.

Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng, và/hoặc CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ: (a) kháng thể được ký hiệu là 38G10 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19; (b) kháng thể được ký hiệu là Hz38G10 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (c) kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56A) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (d) kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56T) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25; (e) kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55E) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25, hoặc (f) kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55Q) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó mỗi CDR được xác định phù hợp với định nghĩa Exemplary, định nghĩa Chothia, định nghĩa AbM, định nghĩa Kabat hoặc định nghĩa Contact. Do đó, theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:18 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:20 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:21 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:22 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:23 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:24 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:27 và/hoặc chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:27 và chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:29 và/hoặc chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:29 và chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31.

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*,

kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên

kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID

NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:97. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:97, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY

(SEQ ID NO:57), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:99. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:99, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:101. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*,

kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:101, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể)

liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi

nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQID NO:84). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQID NO:84).

Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108. Theo các phương án nhất định, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90). Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), CDR3 chuỗi nặng có chứa

HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với bất kỳ tác nhân liên kết C3 nào được mô tả ở đây để liên kết với C3. Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID

NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là kháng thể cạnh tranh với kháng thể tham chiếu để liên kết với C3, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19 hoặc SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể tham chiếu có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là tác nhân liên kết C3 liên kết với cùng epitop trên C3 như kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop trên C3 mà gối lên epitop trên C3 được liên kết bởi kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là tác nhân liên kết C3 liên kết với cùng epitop như kháng thể có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm gồm có: 38G10, Hz38G10, Hz38G10(N55E), Hz38G10(N55Q), Hz38G10(G56A) hoặc Hz38G10(G56T). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop phủ lên epitop được liên kết bởi kháng thể có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể được chọn từ nhóm gồm có: 38G10, Hz38G10, Hz38G10(N55E), Hz38G10(N55Q), Hz38G10(G56A), hoặc Hz38G10(G56T). Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là tác nhân liên kết C3 liên kết với cùng epitop như kháng thể có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ từ kháng thể được chọn từ nhóm gồm có: 38G10, Hz38G10, Hz38G10(N55E), Hz38G10(N55Q), Hz38G10(G56A), hoặc Hz38G10(G56T). Theo một số phương án, được đề xuất trong bản mô tả này là tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop mà gối lên epitop được liên kết bởi kháng thể có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ từ kháng thể được chọn từ nhóm gồm có: 38G10, Hz38G10, Hz38G10(N55E), Hz38G10(N55Q), Hz38G10(G56A), hoặc Hz38G10(G56T).

Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là tác nhân liên kết C3 cạnh tranh với kháng thể chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:27 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:31 để liên kết với C3 người. Theo một số phương án, được đề xuất ở đây là tác nhân liên kết C3 cạnh tranh với kháng thể chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:29 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:31 để liên kết với C3 người.

Theo một số phương án của mỗi khía cạnh và phương án đã đề cập ở trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 là kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được làm cho giống người. Theo một số phương án, kháng thể là

kháng thể người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể khảm. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể hoàn chỉnh hoặc nguyên vẹn. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể IgG. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể IgG1, kháng thể IgG2, kháng thể IgG3 hoặc kháng thể IgG4. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đa đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể là mảnh kháng thể (*ví dụ*, mảnh liên kết C3). Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh kháng thể là Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể vùng biến đổi kép, kháng thể vùng biến đổi đơn, kháng thể tuyến tính, nanobody, hoặc kháng thể vùng V. Theo một số phương án, kháng thể là scFv-CH3, thể dung hợp scFv-Fc, thể dung hợp scFv-HSA, thể dung hợp scFv-PEG hoặc thể dung hợp scFv-XTEN.

Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể scFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, kháng thể là scFv được liên kết bằng đisulfua (dsscFv) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án của dsscFv, vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:110. Theo một số phương án của dsscFv, vùng biến đổi chuỗi nặng của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:111. Theo một số phương án của dsscFv, vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án của dsscFv, vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:110 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án của dsscFv, vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:111 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án của dsscFv, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:113. Theo một số phương án của dsscFv, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:114. Theo một số phương án của dsscFv, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:119. Theo một số phương án của dsscFv, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:229.

Theo một số phương án của mỗi khía cạnh và phương án đã đề cập ở trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây là chất đối kháng của C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể đối kháng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế hoạt tính C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*,

kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của hệ thống bổ thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển và con đường bổ thể thay thế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp phần có chứa tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây và chất mang dược dụng.

Theo một số phương án của mỗi khía cạnh nói trên, cũng như các khía cạnh và/hoặc các phương án khác được mô tả ở nơi khác trong bản mô tả này, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được phân lập. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) về cơ bản là tinh khiết.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, polynucleotit được phân lập. Theo một số phương án, vectơ có chứa polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào được phân lập có chứa polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào được phân lập có chứa vectơ chứa polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất tế bào chứa tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất tế bào sản xuất tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào này sản xuất kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào là dòng tế bào đơn dòng. Theo một số phương án, tế bào là tế bào lai.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp sử dụng tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm việc sử dụng hợp phần có chứa tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm việc sử dụng dược phẩm có chứa tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn mắt hoặc bệnh mắt ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, rối loạn mắt được chọn từ nhóm gồm có: thoái hóa điểm vàng (bệnh võng mạc), bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc khi sinh non, loạn dưỡng điểm vàng, loạn dưỡng võng mạc, viêm màng bồ đào, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm võng mạc sắc tố, sự tạo mạch mới của màng mạch, sự tạo mạch mới của võng mạc và viêm mắt. Theo một số phương án, rối loạn mắt là bệnh thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, rối loạn mắt là bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD). Theo một số phương án, phương pháp điều trị AMD ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, AMD là AMD thể khô. Theo một số phương án, AMD là chứng teo địa lý. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm sự hình thành mảng kết tụ màu vàng drusen trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm chứng teo biểu mô sắc tố võng mạc ở mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được dùng cho mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bằng cách tiêm vào mắt, tiêm trong mắt hoặc tiêm trong thủy tinh thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3(*ví dụ*, kháng thể) được dùng cho mắt của đối tượng bằng cách tiêm trong thủy

tinh thể. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được dùng cho mắt của đối tượng bằng cách phân phối tại chỗ. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng cho mắt của đối tượng bằng thuốc nhỏ mắt.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 được dùng cho đối tượng (*ví dụ*, con người) dưới dạng một phần của liệu pháp kết hợp. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp có chứa liệu pháp quang động. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp có chứa liệu pháp quang động với verteporfin. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng cho đối tượng (*ví dụ*, con người), trong đó đối tượng được dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là compstatin hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của compstatin (*ví dụ*, POT-4; APL-2). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế C5. Theo một số phương án, chất ức chế C5 được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, eculizumab, LFG316, hoặc Zimura (aptamer kháng C5). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế properdin (*ví dụ*, kháng thể kháng properdin). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế Yếu tố D. Theo một số phương án, chất ức chế Yếu tố D là kháng thể kháng Yếu tố D (*ví dụ,*, lampalizumab). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế VEGF. Theo một số phương án, chất ức chế VEGF được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pegaptanib (MACUGEN), ranibizumab (LUCENTIS), bevacizumab (AVASTIN), aflibercept (EYLEA), brolucizumab, và OPT-302. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế PDGF. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là corticosteroit. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất bảo vệ thần kinh. Theo một số phương án, chất bảo vệ thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, yếu tố dinh dưỡng thần kinh mi (CNTF), tandospiron và brimonidin.

Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây trong sản xuất thuốc để điều trị rối loạn mắt. Sáng chế cũng bộc lộ việc sử dụng tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến C3 liên quan đến sự hoạt hóa bổ thể.

Theo một số phương án của mỗi khía cạnh và phương án được đề cập ở trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở đây, đối tượng là con người.

Trong trường hợp các khía cạnh hoặc phương án của sáng chế được mô tả ở dạng nhóm Markush hoặc cách phân nhóm khác của các lựa chọn thay thế, sáng chế này không chỉ bao gồm toàn bộ nhóm được liệt kê như một tổng thể, mà còn bao gồm từng thành viên của nhóm một cách riêng lẻ và tất cả các phân nhóm có thể có của nhóm chính, và cũng bao gồm cả nhóm chính không có một hoặc nhiều thành viên của nhóm. Sáng chế này cũng dự kiến việc loại trừ rõ ràng một hoặc nhiều thành viên bất kỳ của nhóm trong phần bộc lộ được yêu cầu bảo hộ.

Mô tả vắt tắt các hình vẽ

Hình 1. Thử nghiệm giải phóng C3a.

Hình 2. Các thử nghiệm tan máu theo con đường thay thế và con đường cổ điển. Các kháng thể 38G10, 3D8 và 15C12 được thử nghiệm về khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể.

Hình 3. Các thử nghiệm tan máu theo con đường thay thế và con đường cổ điển. Kháng thể Hz38G10 và dẫn xuất compstatin (COMP) được thử nghiệm về khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể.

Hình 4. Các thử nghiệm tan máu theo con đường thay thế và con đường cổ điển. Kháng thể Hz38G10 và phiên bản được pegyl hóa của dẫn xuất compstatin (COMP-PEG) được thử nghiệm về khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể.

Hình 5. Phân tích vị trí liên kết. Hz38G10 và dẫn xuất compstatin được thử nghiệm trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh để đánh giá xem các phân tử liên kết với các epitop giống nhau hay khác nhau.

Hình 6. Sự ức chế hoạt hóa bổ thể. Kháng thể Hz38G10 được thử nghiệm về khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong mắt.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các tác nhân mới, bao gồm nhưng không giới hạn ở polypeptit chẳng hạn như kháng thể, mà liên kết với thành phần bổ thể C3. Các tác nhân liên kết C3

bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polypeptit, kháng thể (bao gồm các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng), protein giá đỡ và các phân tử dạng đime khác loại. Các tác nhân liên kết C3 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất đối kháng hoạt tính C3, chất ức chế hoạt tính C3, và/hoặc tác nhân điều hòa hoạt tính C3. Các polypeptit, polynucleotit, vectơ, hợp phần liên quan có chứa tác nhân này, tế bào chứa polynucleotit hoặc vectơ liên quan, và các phương pháp tạo ra tác nhân này cũng được đề xuất. Các phương pháp sử dụng các tác nhân liên kết C3 mới cũng được đề xuất.

I. Định nghĩa

Trừ khi được định nghĩa khác ở đây, các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa được hiểu theo cách thông thường bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Nhằm mục đích hiểu được bản mô tả này, phần mô tả thuật ngữ sau đây sẽ được áp dụng và bất cứ khi nào thích hợp, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm nghĩa số nhiều và ngược lại. Trong trường hợp bất kỳ sự mô tả thuật ngữ nào được đưa ra xung đột với bất kỳ tài liệu nào được kết hợp ở đây để tham khảo, thì hiểu theo sự mô tả thuật ngữ nêu dưới đây.

Thuật ngữ "tác nhân liên kết" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ phân tử liên kết với kháng nguyên hoặc đích đặc hiệu (*ví dụ*, thành phần bổ thể C3). Tác nhân liên kết có thể có chứa protein, peptit, axit nucleic, carbohyđrat, lipit hoặc hợp chất có khối lượng phân tử nhỏ. Theo một số phương án, tác nhân liên kết có chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết có chứa giá đỡ protein thay thế hoặc giá đỡ nhân tạo (*ví dụ*, khung không phải là globulin miễn dịch). Theo một số phương án, tác nhân liên kết là protein dung hợp có chứa vị trí liên kết kháng nguyên. Theo một số phương án, tác nhân liên kết là phân tử đặc hiệu kép hoặc đa đặc hiệu có chứa ít nhất là một vị trí liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ “kháng thể” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ phân tử globulin miễn dịch, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, mà nhận biết và liên kết đích thông qua ít nhất là một vị trí liên kết kháng nguyên. “Kháng thể” được sử dụng ở đây theo nghĩa rộng nhất và bao gồm các cấu trúc kháng thể khác nhau, bao gồm nhưng không

giới hạn ở, kháng thể đa dòng, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm, kháng thể được làm cho giống người, kháng thể người, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đa đặc hiệu, diabody, tribody, tetrabody, kháng thể Fv đơn chuỗi (scFv), và các mảnh kháng thể miễn là chúng thể hiện hoạt tính liên kết kháng nguyên mong muốn.

Thuật ngữ "kháng thể nguyên vẹn" hoặc "kháng thể có chiều dài đầy đủ" dùng để chỉ kháng thể có cấu trúc về cơ bản tương tự với cấu trúc kháng thể tự nhiên. Chúng bao gồm, ví dụ, kháng thể có chứa hai chuỗi nhẹ, mỗi chuỗi nhẹ này có chứa vùng biến đổi và vùng không đổi chuỗi nhẹ (CL) và hai chuỗi nặng, mỗi chuỗi nặng này có chứa vùng biến đổi và ít nhất là các vùng không đổi chuỗi nặng CH1, CH2 và CH3.

Thuật ngữ "mảnh kháng thể" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ phân tử không phải là kháng thể nguyên vẹn mà có chứa một phần của kháng thể và thường là vị trí liên kết kháng nguyên. Ví dụ về các mảnh kháng thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Fab, Fab', F(ab')2, Fv, các phân tử kháng thể đơn chuỗi (*ví dụ*, scFv), scFv được liên kết bằng đisulfua (dsscFv), nanobody, diabody, tribody, tetrabody, minibody, kháng thể miền biến đổi kép (DVD), kháng thể miền biến đổi đơn (*ví dụ*, kháng thể lạc đà) và kháng thể đa đặc hiệu được tạo thành từ các mảnh kháng thể.

Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ quần thể kháng thể về cơ bản đồng nhất tham gia vào sự nhận biết và liên kết đặc hiệu cao của yếu tố quyết định kháng nguyên hoặc epitop đơn lẻ. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" bao gồm các kháng thể đơn dòng nguyên vẹn và có chiều dài đầy đủ cũng như các mảnh kháng thể (*ví dụ*, Fab, Fab′, F(ab′)2, Fv), kháng thể đơn chuỗi (*ví dụ*, scFv), các protein dung hợp có chứa mảnh kháng thể và bất kỳ phân tử globulin miễn dịch đã được cải biến nào khác có chứa ít nhất là một vị trí liên kết kháng nguyên. Hơn nữa, "kháng thể đơn dòng" dùng để chỉ các kháng thể được tạo ra bằng bất kỳ kỹ thuật nào, bao gồm nhưng không giới hạn ở, sản xuất tế bào lai, hiển thị thư viện phagơ, biểu hiện tái tổ hợp và động vật chuyển gen.

Thuật ngữ "kháng thể khảm" dùng để chỉ kháng thể trong đó một phần của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ nguồn hoặc loài thứ nhất, trong khi phần còn lại của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ có nguồn gốc từ nguồn hoặc loài khác.

Thuật ngữ "kháng thể được làm cho giống người" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ kháng thể có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của người và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó các gốc CDR tự nhiên được thay thế bằng các gốc từ CDR tương ứng từ kháng thể không phải của người (*ví dụ,* chuột nhắt, chuột cống, thỏ, hoặc động vật linh trưởng không phải người), trong đó kháng thể không phải của người có tính đặc hiệu, ái lực, và/hoặc hoạt tính mong muốn. Theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc vùng khung của vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của người được thay thế bằng các gốc tương ứng từ kháng thể không phải của người. Hơn nữa, các kháng thể được làm cho giống người có thể có chứa các gốc không tìm thấy trong kháng thể người hoặc trong kháng thể không phải của người. Theo một số phương án, các cải biến này được tạo ra để tinh chỉnh thêm và/hoặc tối ưu hóa các đặc điểm của kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể được làm cho giống người có thể chứa ít nhất là một phần của vùng không đổi globulin miễn dịch (*ví dụ*, CH1, CH2, CH3, Fc), thường là vùng của globulin miễn dịch của người.

Thuật ngữ "kháng thể người" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ kháng thể chứa trình tự axit amin mà tương ứng với kháng thể do người sản xuất và/hoặc kháng thể được tạo ra bằng cách sử dụng bất kỳ kỹ thuật nào đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực để tạo ra kháng thể người. Những kỹ thuật này bao gồm nhưng không giới hạn ở thư viện hiển thị phagơ, thư viện hiển thị nấm men, động vật chuyển gen, sản xuất protein tái tổ hợp và công nghệ tế bào lai tế bào B.

Thuật ngữ "epitop" và "yếu tố quyết định kháng nguyên" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này và dùng để chỉ phần của kháng nguyên hoặc đích có khả năng được nhận biết và liên kết bởi kháng thể cụ thể. Khi kháng nguyên hoặc đích là polypeptit, epitop có thể được tạo ra cả từ các axit amin liền kề hoặc không liền kề được đặt kề nhau bằng cách cuộn gập bậc ba của protein. Các epitop tạo thành từ các axit amin liền kề (còn được gọi là các epitop tuyến tính) thường được giữ lại khi làm biến tính protein, trong khi các epitop tạo thành bằng cách cuộn gập bậc ba (còn được gọi là các epitop cấu hình) thường bị mất đi khi làm biến tính protein. Epitop thường bao gồm ít nhất là 3, và thông thường hơn là, ít nhất là 5, 6, 7 hoặc 8-10 axit amin trong cấu hình không gian độc nhất. Các epitop có thể được dự đoán bằng cách sử dụng công cụ bất kỳ

trong số lượng lớn các công cụ thông tin sinh học phần mềm có sẵn trên internet. Tinh thể học tia X có thể được sử dụng để xác định đặc điểm của epitop trên protein đích bằng cách phân tích các tương tác gốc axit amin của phức hợp kháng nguyên/kháng thể.

Thuật ngữ "liên kết đặc hiệu" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) tương tác thường xuyên hơn, nhanh hơn, với thời gian dài hơn, với ái lực lớn hơn, hoặc với sự kết hợp nào đó của tác nhân này với kháng nguyên, epitop, protein, hoặc phân tử đích cụ thể hơn là với các chất thay thế. Tác nhân liên kết (*ví dụ* kháng thể) liên kết đặc hiệu với kháng nguyên có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch, ELISA, SPR (*ví dụ*, Biacore), hoặc các kỹ thuật khác đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Theo một số phương án, tác nhân (*ví dụ*, kháng thể) liên kết đặc hiệu với kháng nguyên (*ví dụ*, C3 người) có thể liên kết với các kháng nguyên liên quan (*ví dụ,* C3 cyno). Tác nhân liên kết mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên có thể liên kết với kháng nguyên đích ở ái lực cao hơn ái lực của nó với kháng nguyên khác. Kháng nguyên khác này có thể là kháng nguyên liên quan. Theo một số phương án, tác nhân liên kết mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên có thể liên kết với kháng nguyên đích với ái lực lớn hơn ít nhất là 20 lần, lớn hơn ít nhất là 30 lần, lớn hơn ít nhất là 40 lần, lớn hơn ít nhất là 50 lần, lớn hơn ít nhất là 60 lần, lớn hơn ít nhất là 70 lần, lớn hơn ít nhất là 80 lần, lớn hơn ít nhất là 90 lần, hoặc lớn hơn ít nhất là 100 lần, so với ái lực của nó với kháng nguyên khác. Theo một số phương án, tác nhân liên kết mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể sẽ liên kết với kháng nguyên khác với ái lực thấp mà sự liên kết này không thể phát hiện được bằng cách sử dụng thử nghiệm được mô tả ở đây hoặc đã biết theo cách khác trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, ái lực được đo bằng cách sử dụng công nghệ SPR trong hệ thống Biacore như được mô tả ở đây hoặc đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Các thuật ngữ "polypeptit" và "peptit" và "protein" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này và dùng để chỉ các polyme của axit amin có độ dài bất kỳ. Polyme này có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nó có thể có chứa các axit amin cải biến và nó có thể bị gián đoạn bởi các axit không phải amin. Các thuật ngữ này cũng bao hàm polyme axit amin đã được cải biến tự nhiên hoặc bằng sự can thiệp; ví dụ, sự tạo thành liên kết đisulfua, sự glycosyl hóa, sự lipit hóa, sự axetyl hóa, sự phosphoryl hóa,

hoặc bất kỳ thao tác hoặc cải biến nào khác. Cũng được bao gồm trong định nghĩa này là, ví dụ, polypeptit chứa một hoặc nhiều chất tương tự của axit amin, bao gồm nhưng không giới hạn ở, axit amin không tự nhiên, cũng như các cải biến khác đã biết trong lĩnh vực này. Điều này được hiểu rằng, vì polypeptit theo sáng chế có thể dựa trên kháng thể, thuật ngữ "polypeptit" bao hàm polypeptit dưới dạng đơn chuỗi và polypeptit của hai hoặc hơn hai chuỗi kết hợp.

Thuật ngữ "polynucleotit" và "axit nucleic" và "phân tử axit nucleic" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này và dùng để chỉ các polyme của nucleotit có độ dài bất kỳ, và bao gồm cả ADN và ARN. Các nucleotit có thể là đeoxyribonucleotit, ribonucleotit, nucleotit hoặc bazơ cải biến, và/hoặc các chất tương tự của chúng, hoặc bất kỳ chất nền nào có thể được kết hợp vào polyme bằng ADN hoặc ARN polymeraza.

Thuật ngữ "tương đồng" hoặc phần trăm "tương đồng" trong ngữ cảnh của hai hoặc hơn hai axit nucleic hoặc polypeptit, dùng để chỉ hai hoặc hơn hai trình tự hoặc trình tự con giống nhau hoặc có tỷ lệ phần trăm xác định của các nucleotit hoặc gốc axit amin giống nhau, khi được so sánh và được sắp xếp thẳng hàng (đưa vào chỗ cách quãng, nếu cần) để có sự tương ứng lớn nhất, không coi bất kỳ sự thế axit amin bảo toàn nào là một phần của độ tương đồng trình tự. Phần trăm tương đồng có thể được đo bằng cách sử dụng phần mềm hoặc thuật toán so sánh trình tự hoặc bằng cách quan sát trực quan. Các thuật toán và phần mềm khác nhau có thể được sử dụng để thu được sự sắp xếp thẳng hàng của các trình tự axit amin hoặc nucleotit đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, BLAST, ALIGN, Megalign, BestFit, GCG Wisconsin Package và các biến thể của chúng. Theo một số phương án, hai axit nucleic hoặc polypeptit theo sáng chế về cơ bản tương đồng, có nghĩa là chúng có độ tương đồng nucleotit hoặc gốc axit amin ít nhất là 70%, ít nhất là 75%, ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, và theo một số phương án ít nhất là 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, khi được so sánh và được sắp xếp thẳng hàng để có sự tương ứng lớn nhất, như được đo bằng thuật toán so sánh trình tự hoặc bằng cách quan sát trực quan. Theo một số phương án, độ tương đồng có ở trên vùng của các trình tự có chiều dài ít nhất là khoảng 10, ít nhất là khoảng 20, ít nhất là khoảng 20-40, ít nhất là khoảng 40-60 nucleotit hoặc gốc axit amin, ít nhất là khoảng 60-80 nucleotit hoặc gốc axit amin hoặc bất kỳ giá trị số nguyên nào ở

giữa chúng. Theo một số phương án, độ tương đồng có ở trên vùng dài hơn 60-80 nucleotit hoặc gốc axit amin, chẳng hạn như ít nhất là khoảng 80-100 nucleotit hoặc gốc axit amin, và theo một số phương án, các trình tự này về cơ bản tương đồng trên toàn bộ chiều dài của trình tự được so sánh, ví dụ, (i) vùng mã hóa của trình tự nucleotit hoặc (ii) trình tự axit amin.

Cụm từ "sự thế axit amin bảo toàn" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ sự thế trong đó một gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin khác có chuỗi bên tương tự. Các họ của gốc axit amin có các chuỗi bên tương tự nhau thường được xác định trong lĩnh vực này, bao gồm chuỗi bên có tính bazơ (*ví dụ*, lysin, arginin, histiđin), chuỗi bên có tính axit (*ví dụ*, axit aspartic, axit glutamic), chuỗi bên phân cực không tích điện (*ví dụ*, glyxin, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, xystein), chuỗi bên không phân cực (*ví dụ*, alanin, valin, lơxin, isolơxin, prolin, phenylalanin, methionin, tryptophan), chuỗi bên phân nhánh beta (*ví dụ*, threonin, valin, isolơxin) và chuỗi bên thơm (*ví dụ*, tyrosin, phenylalanin, tryptophan, histiđin). Ví dụ, sự thế của phenylalanin cho tyrosin được coi là sự thế bảo toàn. Nói chung, sự thế bảo toàn trong trình tự của polypeptit và/hoặc kháng thể không loại trừ sự liên kết của polypeptit hoặc kháng thể này với vị trí liên kết đích. Các phương pháp xác định sự thế bảo toàn nucleotit và axit amin mà không loại trừ sự liên kết được biết rõ trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ "vectơ" như được sử dụng ở đây có nghĩa là cấu trúc có khả năng phân phối và thường biểu hiện một hoặc nhiều (các) gen hoặc (các) trình tự được quan tâm trong tế bào chủ. Ví dụ về vectơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở vectơ virut, vectơ biểu hiện ADN hoặc ARN trần, vectơ plasmit, cosmid hoặc phagơ, vectơ biểu hiện ADN hoặc ARN kết hợp với tác nhân ngưng tụ cation và vectơ biểu hiện ADN hoặc ARN được đóng gói trong liposom.

Thuật ngữ "được phân lập" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ polypeptit, protein hòa tan, kháng thể, polynucleotit, vectơ, tế bào hoặc hợp phần ở dạng không được tìm thấy trong tự nhiên. Kháng thể "được phân lập" về cơ bản không chứa nguyên liệu từ nguồn tế bào mà nó được tạo ra. Theo một số phương án, polypeptit, protein hòa tan, kháng thể, polynucleotit, vectơ, tế bào hoặc hợp phần được phân lập là những polypeptit đã được tinh chế đến mức không còn ở dạng mà chúng được tìm thấy trong tự

nhiên. Theo một số phương án, polypeptit, protein hòa tan, kháng thể, polynucleotit, vectơ, tế bào hoặc hợp phần được phân lập về cơ bản là tinh khiết. Polypeptit, protein hòa tan, kháng thể, polynucleotit, vectơ, tế bào hoặc hợp phần có thể được phân lập từ nguồn tự nhiên (*ví dụ*, mô) hoặc từ nguồn chẳng hạn như dòng tế bào được thiết kế.

Thuật ngữ "về cơ bản tinh khiết" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nguyên liệu mà tinh khiết (nghĩa là không có chất tạp nhiễm) ít nhất là 50%, tinh khiết ít nhất là 90%, tinh khiết ít nhất là 95%, tinh khiết ít nhất là 98%, hoặc tinh khiết ít nhất là 99%.

Thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ bất kỳ động vật nào (*ví dụ*, động vật có vú), bao gồm nhưng không giới hạn ở con người, động vật linh trưởng không phải người, chó, mèo, thỏ, động vật gặm nhấm và những loài tương tự.

Thuật ngữ "dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ chất được cơ quan quản lý phê duyệt hoặc chấp thuận hoặc được liệt kê trong Dược điển Hoa Kỳ, Dược điển Châu Âu, hoặc các dược điển được công nhận chung khác để sử dụng cho động vật, kể cả người.

Các thuật ngữ "tá dược, chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng" hoặc "chất mang dược dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ tá dược, chất mang hoặc chất bổ trợ có thể được dùng cho đối tượng (*ví dụ*, con người), cùng với ít nhất là một tác nhân trị liệu (*ví dụ*, kháng thể), và thường là an toàn, không độc hại và không ảnh hưởng đến hoạt tính dược lý của tác nhân điều trị. Nhìn chung, những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và FDA Hoa Kỳ coi tá dược, chất mang hoặc chất bổ trợ dược dụng là thành phần không hoạt tính của chế phẩm bất kỳ.

Thuật ngữ "chế phẩm dược" hoặc "dược phẩm" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp phần ở dạng cho phép hoạt tính sinh học của tác nhân (*ví dụ,* kháng thể) có hiệu quả. Chế phẩm dược hoặc dược phẩm thường có chứa các thành phần bổ sung, chẳng hạn như tá dược, chất mang, chất bổ trợ, chất đệm dược dụng, v.v..

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu để điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ lượng của tác nhân (*ví dụ,* kháng thể) đủ để làm giảm và/hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian xảy ra của (i) bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng (*ví dụ*, con người), và/hoặc (ii) triệu chứng ở đối tượng

(*ví dụ*, con người). Thuật ngữ này cũng bao hàm lượng của tác nhân cần để (i) làm giảm hoặc làm cho tốt hơn sự tiến triển hoặc tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể, (ii) làm giảm hoặc làm cho tốt hơn sự tái phát, sự phát triển hoặc sự khởi phát của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh nhất định, và/hoặc (iii) cải thiện hoặc tăng cường (các) tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị của tác nhân hoặc liệu pháp khác (*ví dụ,* tác nhân không phải là các tác nhân liên kết được đề xuất ở đây).

Thuật ngữ "tác dụng điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ tác dụng và/hoặc khả năng của tác nhân (*ví dụ,* kháng thể) để làm giảm và/hoặc làm cho tốt hơn mức độ nghiêm trọng và/hoặc thời gian xảy ra của (i) bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng (*ví dụ*, con người), và/hoặc (ii) triệu chứng ở đối tượng (*ví dụ*, con người). Thuật ngữ này cũng bao gồm khả năng của tác nhân để (i) làm giảm hoặc làm cho tốt hơn sự cải thiện hoặc tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể, (ii) làm giảm hoặc cải thiện sự tái phát, sự phát triển hoặc sự khởi phát của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh nhất định, và/hoặc (iii) để cải thiện hoặc tăng cường (các) tác dụng phòng ngừa hoặc điều trị của tác nhân hoặc liệu pháp khác (*ví dụ,* một tác nhân không phải là các tác nhân liên kết được đề xuất ở đây).

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" hoặc "việc điều trị" hoặc "để điều trị" hoặc "giảm nhẹ" hoặc "sự giảm bớt" hoặc "việc làm giảm bớt "hoặc "để làm giảm bớt" như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ cả (1) các biện pháp điều trị nhằm mục đích chữa bệnh, làm chậm, giảm bớt các triệu chứng của, và/hoặc ngăn chặn sự tiến triển của tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý và (2) các biện pháp dự phòng hoặc phòng ngừa nhằm mục đích ngăn chặn hoặc làm chậm sự phát triển của tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý được nhắm đến. Do đó, những người cần điều trị bao gồm những người đã bị rối loạn, những người có nguy cơ mắc/phát triển rối loạn, và những người mà rối loạn cần được ngăn ngừa.

Thuật ngữ “ngăn ngừa” hoặc “sự ngăn ngừa” hoặc “việc ngăn ngừa” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ sự ức chế một phần hoặc toàn bộ của sự phát triển, sự tái phát, sự khởi phát hoặc sự lan rộng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh hoặc triệu chứng của chúng ở đối tượng (*ví dụ*, con người).

Như dùng trong bản mô tả này, việc đề cập đến "khoảng" hoặc "xấp xỉ" giá trị hoặc thông số bao gồm (và mô tả) các phương án mà được định hướng đến giá trị hoặc thông số đó. Ví dụ, việc mô tả về "khoảng X" bao gồm việc mô tả về "X".

Như được sử dụng ở đây và trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "một" ("a", "an" và "the") bao gồm các dạng số nhiều, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra nghĩa khác.

Điều này được hiểu rằng bất cứ khi nào các phương án được mô tả ở đây với thuật ngữ "có chứa", thì các phương án tương tự khác được mô tả theo thuật ngữ "gồm có" và/hoặc "về cơ bản gồm có" cũng được đề xuất. Điều này cũng được hiểu rằng bất cứ khi nào các phương án được mô tả ở đây với cụm từ "về cơ bản gồm có" thì các phương án tương tự khác được mô tả theo nghĩa "gồm có" cũng được đề xuất.

Thuật ngữ "và/hoặc" như được sử dụng trong cụm từ chẳng hạn như "A và/hoặc B" ở đây được dự định là bao gồm cả A và B; A hoặc B; A (một mình); và B (một mình). Tương tự như vậy, thuật ngữ "và/hoặc" như được sử dụng trong cụm từ chẳng hạn như "A, B, và/hoặc C" được dự định là bao hàm mỗi phương án sau đây: A, B, và C; A, B hoặc C; A hoặc C; A hoặc B; B hoặc C; A và C; A và B; B và C; A (một mình); B (một mình); và C (một mình).

II. Tác nhân liên kết C3

Các trình tự axit amin (aa) đối với C3 người (UniProtKB No. P01024), khỉ cynomolgus ("cyno") (NCBI Ref No. XP_005587776.1), và C3 chuột cống (UniProtKB No. P01026) được nêu ở đây lần lượt dưới dạng SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:32, và SEQ ID NO:37. Như được sử dụng ở đây, việc đề cập đến vị trí axit amin của C3 dùng để chỉ việc đánh số trình tự axit amin bao gồm trình tự tín hiệu.

Sáng chế đề xuất các tác nhân mà liên kết với C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với mảnh của C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết ở trong vùng đặc hiệu của C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop trên C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop tuyến tính trên C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với epitop cấu hình trên C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 người (*ví dụ*,

SEQ ID NO:1). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 cyno (*ví dụ*, SEQ ID NO:32). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 người và C3 cyno. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 và không liên kết với C3b. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 và không liên kết với C3b ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của nó với C3b. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của nó đối với C3b. Theo một số phương án, ái lực của tác nhân liên kết C3 được đo bằng công nghệ SPR trong hệ thống Biacore.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 người (*ví dụ*, SEQ ID NO:1) và có ít nhất là một hoặc nhiều tính chất sau: (a) liên kết với C3 cyno (*ví dụ*, SEQ ID NO:32), (b) ức chế sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a, (c) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế, (d) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển, (e) ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế và ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển, (f) liên kết ở mức không phát hiện được với Yếu tố Bb, (g) không liên kết ở mức phát hiện được với C3d, và (h) không liên kết ở mức không phát hiện được với C3a. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể cổ điển (ví dụ, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế và con đường bổ thể cổ điển (ví dụ, như được đánh giá bằng các thử nghiệm tan máu).

Các thử nghiệm để xác định sự ức chế của sự phân cắt C3 và giải phóng C3a đã được biết đến trong lĩnh vực này. Theo các phương án nhất định, thử nghiệm này là thử nghiệm được mô tả ở đây (xem, *ví dụ*, Ví dụ 2). Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 ức chế sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 nM. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a nếu có sự giảm đi bằng ít nhất là 10%, ít nhất là 20%, ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70%, ít nhất là 80%, ít nhất là 90%, hoặc ít nhất là 95% về lượng của sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a so với sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a khi không có tác nhân liên kết C3.

Các thử nghiệm để xác định xem tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường bổ thể thay thế hay con đường bổ thể cổ điển đã được biết đến trong lĩnh vực này. Theo các phương án nhất định, thử nghiệm này là thử nghiệm được mô tả ở đây (*ví dụ*, thử nghiệm tan máu; xem, *ví dụ*, Ví dụ 3).

Các thử nghiệm để xác định sự liên kết của tác nhân liên kết C3 với yếu tố Bb, C3d hoặc C3a đã được biết đến trong lĩnh vực này. Theo các phương án nhất định, thử nghiệm là thử nghiệm được mô tả ở đây (*ví dụ*, BiaCore; xem, *ví dụ*, Ví dụ 5). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được xác định là không liên kết ở mức phát hiện được với yếu tố Bb, C3d hoặc C3a nếu tác nhân liên kết C3 không liên kết với yếu tố Bb, C3d, hoặc C3a, lần lượt, ở nồng độ lên đến 1 μM theo thử nghiệm được mô tả ở đây (*ví dụ*, BiaCore; xem, *ví dụ*, Ví dụ 5).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể tái tổ hợp. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể khảm. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể được làm cho giống người. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể người. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể IgA, IgD, IgE, IgG, hoặc IgM. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể IgG1. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể IgG2. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể IgG3. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể IgG4. Theo một số phương án, kháng thể này là mảnh kháng thể có chứa vị trí liên kết kháng nguyên. Theo một số phương án, kháng thể này là scFv. Theo một số phương án, kháng thể là scFv được liên kết bằng đisulfua. Theo một số phương án, kháng thể là kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đa đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể hóa trị một. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể đơn đặc hiệu. Theo một số phương án, kháng thể này là kháng thể hóa trị hai.

Theo một số phương án, kháng thể này được phân lập. Theo một số phương án, kháng thể này về cơ bản là tinh khiết.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể đa dòng. Các kháng thể đa dòng có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào mà những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực đã biết. Theo một số phương án, kháng thể đa dòng được

sản xuất bằng cách gây miễn dịch cho động vật (*ví dụ*, thỏ, chuột cống, chuột nhắt, dê, lừa) bằng kháng nguyên được quan tâm (*ví dụ*, mảnh peptit đã tinh chế, protein tái tổ hợp hoặc protein dung hợp) bằng cách sử dụng nhiều lần tiêm dưới da hoặc trong màng bụng. Theo một số phương án, kháng nguyên được liên hợp với chất mang như hemocyanin hà (KLH), albumin huyết thanh, thyroglobulin bò hoặc chất ức chế trypsin đậu tương. Kháng nguyên (có hoặc không có protein mang) được pha loãng trong nước muối vô trùng và thường được kết hợp với chất bổ trợ (*ví dụ*, Chất Bổ Trợ Của Freund Hoàn Chỉnh hoặc Không Hoàn Chỉnh) để tạo thành nhũ tương ổn định. Sau một thời gian, các kháng thể đa dòng được thu hồi từ động vật đã được gây miễn dịch (*ví dụ*, từ máu hoặc dịch cổ trướng). Theo một số phương án, kháng thể đa dòng được tinh chế từ huyết thanh hoặc dịch cổ trướng theo các phương pháp tiêu chuẩn trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sắc ký ái lực, sắc ký trao đổi ion, điện di gel, và/hoặc thẩm tách.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể đơn dòng. Các kháng thể đơn dòng có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào mà những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực đã biết. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tế bào lai đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, bằng cách sử dụng phương pháp tế bào lai, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, chuột đồng hoặc động vật chủ thích hợp khác, được gây miễn dịch như mô tả ở trên. Theo một số phương án, tế bào lympho được gây miễn dịch *in vitro*. Theo một số phương án, kháng nguyên gây miễn dịch là protein người hoặc mảnh của nó. Theo một số phương án, kháng nguyên gây miễn dịch là protein chuột nhắt hoặc mảnh của nó.

Sau khi gây miễn dịch, các tế bào lympho được phân lập và dung hợp với dòng tế bào u tủy phù hợp bằng cách sử dụng, ví dụ, polyetylen glycol. Tế bào lai được lựa chọn bằng cách sử dụng môi trường chuyên dụng như đã biết trong lĩnh vực này và các tế bào lympho không dung hợp và các tế bào u tủy không sống sót qua quá trình chọn lọc. Các tế bào lai mà sản xuất kháng thể đơn dòng được định hướng đặc hiệu chống lại kháng nguyên được chọn có thể được xác định bằng nhiều phương pháp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kết tủa miễn dịch, thẩm tách miễn dịch và thử nghiệm liên kết *in vitro* (*ví dụ*, đếm tế bào theo dòng chảy, FACS, ELISA, SPR (*ví dụ*, Biacore) và thử nghiệm

miễn dịch phóng xạ). Sau khi các tế bào lai mà sản xuất các kháng thể có độ đặc hiệu, ái lực, và/hoặc hoạt tính mong muốn được xác định, các dòng có thể được tách dòng phụ bằng kỹ thuật pha loãng giới hạn. Các tế bào lai có thể được nhân giống trong môi trường nuôi cấy *in vitro* bằng các phương pháp tiêu chuẩn hoặc *in vivo* dưới dạng khối u cổ trướng ở động vật. Các kháng thể đơn dòng có thể được tinh chế từ môi trường nuôi cấy hoặc dịch cổ trướng theo các phương pháp tiêu chuẩn trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sắc ký ái lực, sắc ký trao đổi ion, điện di trên gel và thẩm tách.

Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp như đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, các polynucleotit mã hóa cho kháng thể được phân lập từ tế bào B trưởng thành hoặc tế bào lai, chẳng hạn như bằng RT-PCR sử dụng các đoạn mồi oligonucleotit mà khuếch đại đặc hiệu các gen mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể, và trình tự của chúng được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Sau đó các polynucleotit đã phân lập mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được tách dòng vào các vectơ biểu hiện thích hợp mà sản xuất kháng thể đơn dòng khi được chuyển nhiễm vào trong tế bào chủ chẳng hạn như *E. coli*, tế bào COS khỉ, tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), hoặc tế bào u tủy mà mặt khác không sản xuất protein globulin miễn dịch.

Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng tái tổ hợp được phân lập từ thư viện hiển thị phagơ biểu hiện các miền biến đổi hoặc CDR của loài mong muốn. Việc sàng lọc của các thư viện phagơ có thể được thực hiện bằng nhiều kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng được cải biến bằng cách sử dụng công nghệ ADN tái tổ hợp để tạo ra các kháng thể thay thế. Theo một số phương án, vùng không đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể đơn dòng chuột nhắt được thay thế cho vùng không đổi của kháng thể người để tạo ra kháng thể khảm. Theo một số phương án, vùng không đổi được cắt cụt hoặc loại bỏ để tạo ra mảnh kháng thể mong muốn của kháng thể đơn dòng. Theo một số phương án, sự gây đột biến định hướng vị trí hoặc mật độ cao của (các) vùng biến đổi được sử dụng để tối ưu hóa tính đặc hiệu và ái lực của kháng thể đơn dòng.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể được làm cho giống người. Các phương pháp khác nhau để tạo ra các kháng thể được làm cho giống người đã được biết đến trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, kháng thể được làm cho giống người có chứa một hoặc nhiều gốc axit amin đã được đưa vào nó từ nguồn không phải là người. Theo một số phương án, sự làm cho giống người được thực hiện bằng cách thay thế một hoặc nhiều trình tự CDR không phải của người cho trình tự CDR tương ứng của kháng thể người. Theo một số phương án, kháng thể được làm cho giống người được tạo ra bằng cách thay thế tất cả sáu CDR của kháng thể không phải của người (*ví dụ*, kháng thể chuột nhắt) cho các CDR tương ứng của kháng thể người.

Sự lựa chọn vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ của người nào được sử dụng để tạo ra các kháng thể được làm cho giống người có thể được thực hiện dựa trên nhiều yếu tố khác nhau và bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, phương pháp "phù hợp nhất" được sử dụng trong đó trình tự của vùng biến đổi của kháng thể không phải của người (*ví dụ,* loài gặm nhấm) được sàng lọc dựa trên toàn bộ thư viện của các trình tự vùng biến đổi của người đã biết. Trình tự của người mà tương tự nhất với trình tự không phải của người (*ví dụ*, loài gặm nhấm) được chọn làm khung vùng biến đổi của người cho kháng thể được làm cho giống người. Theo một số phương án, khung vùng biến đổi cụ thể có nguồn gốc từ trình tự liên ứng của tất cả các kháng thể của người của nhóm con cụ thể của chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng được chọn làm khung vùng biến đổi. Theo một số phương án, trình tự khung vùng biến đổi có nguồn gốc từ trình tự liên ứng của các phân lớp người dồi dào nhất. Theo một số phương án, gen dòng mầm của người được sử dụng làm nguồn của trình tự khung vùng biến đổi.

Các phương pháp khác để làm cho giống người bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp được gọi là "làm cho siêu giống người" mà được mô tả dưới dạng chuyển trực tiếp CDR sang khung dòng mầm của người, phương pháp được gọi là Nội Dung Chuỗi Của Người (Human String Content - HSC) dựa trên metric của "tính người của kháng thể ", các phương pháp dựa trên việc tạo ra các thư viện lớn của các biến thể được làm cho giống người (bao gồm các thư viện hiển thị phagơ, ribosom và nấm men) và các phương pháp dựa trên sự xáo trộn vùng khung.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể của người. Các kháng thể của người có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, kháng thể của người được tạo ra từ tế bào lympho B người bất tử được gây miễn dịch *in vitro*. Theo một số phương án, kháng thể của người được tạo ra từ tế bào lympho được phân lập từ cá thể đã được gây miễn dịch. Trong bất kỳ trường hợp nào, các tế bào sản xuất kháng thể được định hướng chống lại kháng nguyên đích có thể được tạo ra và phân lập. Theo một số phương án, kháng thể của người được chọn từ thư viện phagơ, trong đó thư viện phagơ này biểu hiện các kháng thể của người. Theo cách khác, công nghệ hiển thị phagơ có thể được sử dụng để sản xuất các kháng thể người và các mảnh kháng thể *in vitro*, từ danh mục gen vùng biến đổi globulin miễn dịch từ các thể cho chưa được gây miễn dịch. Các kỹ thuật tạo ra và sử dụng thư viện phagơ kháng thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Khi các kháng thể được xác định, các chiến lược trưởng thành ái lực đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm nhưng không giới hạn, xáo trộn chuỗi và gây đột biến định hướng vị trí, có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể người có ái lực cao hơn. Theo một số phương án, kháng thể của người được sản xuất từ chuột nhắt chuyển gen chứa các locut globulin miễn dịch của người. Khi được gây miễn dịch, những con chuột nhắt này có khả năng sản xuất danh mục đầy đủ của các kháng thể người khi không có sự sản xuất globulin miễn dịch nội sinh.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể scFv. ScFv là các phân tử có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được liên kết để tạo thành polypeptit đơn lẻ. ScFv có thể được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, scFv có chứa cầu nối polypeptit giữa vùng biến đổi của chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, scFv có chứa sự định hướng (từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C) của (i) vùng biến đổi chuỗi nặng, (ii) cầu nối và (iii) vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, scFv có chứa sự định hướng (từ đầu tận cùng N đến đầu tận cùng C) của (i) vùng biến đổi chuỗi nhẹ, (ii) cầu nối và (iii) vùng biến đổi chuỗi nặng. Theo một số phương án, scFv là scFv được liên kết bằng đisulfua (dsscFv), mà là scFv có chứa liên kết đisulfua được thiết kế giữa vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng của scFv. Theo một số phương án,

vùng biến đổi chuỗi nặngcủa dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:110. Trong một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:111. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của dsscFv có trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:110 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, vùng biến đổi chuỗi nặng của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:111 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:113. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:114. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:119. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:229. Theo một số phương án, scFv *(ví dụ*, dsscFv) được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào gốc kéo dài thời gian bán thải như, *ví dụ*, phân tử Fc, miền CH3 của globulin miễn dịch (*ví dụ*, CH3 của IgG1), polyetylen glycol (PEG) hoặc chất bắt chước PEG, XTEN, albumin huyết thanh (*ví dụ*, albumin huyết thanh người), axit polysicalic, N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit, hoặc đextran, hoặc được cải biến bằng cách, *ví dụ*, hyperglycosyl hóa, để kéo dài thời gian bán thải của scFv (*ví dụ*, dsscFv).

Nhiều cầu nối phù hợp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và không bị giới hạn bởi bất kỳ trình tự cụ thể nào được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, cầu nối polypeptit được tạo thành bởi các axit amin có trong tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên. Theo một số phương án, cầu nối có chứa các axit amin cho phép sự linh hoạt. Theo một số phương án, cầu nối có chứa các axit amin cho phép có độ hòa tan thích hợp. Theo một số phương án, cầu nối có chứa axit amin glyxin. Theo một số phương án, cầu nối có chứa các axit amin glyxin và serin. Theo các phương án nhất định, cầu nối có chứa một hoặc nhiều bộ đoạn lặp glyxin/serin. Theo một số phương án, cầu nối polypeptit được chọn từ nhóm gồm có: $(GGGGS)_n$, trong đó n = 1-4 (SEQ ID NO:232), GGGGS (SEQ ID NO:115), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:116), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:117), GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118), và $(GGGGA)_n$ trong đó n = 1-4 (SEQ ID NO:230). Theo một số phương án, cầu nối có chứa GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:117).

Theo một số phương án, scFv có chứa liên kết đisulfua được tạo thành giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, scFv có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định của phân tử scFv. Theo một số phương án, scFv có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định nhiệt của phân tử scFv.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là Fv. Fv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, Fv được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào gốc kéo dài thời gian bán thải chẳng hạn như, *ví dụ*, phân tử Fc, miền CH3 của IgG (*ví dụ*, CH3 của IgG1), PEG hoặc chất bắt chước PEG, XTEN, albumin huyết thanh (*ví dụ*, albumin huyết thanh người), axit polysicalic, N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit, hoặc đextran, hoặc được cải biến, *ví dụ*, bằng cách hyperglycosyl hóa, để kéo dài thời gian bán thải của Fv.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là Fab. Fab là một trong những phân tử bắt nguồn từ sự tiêu hóa của kháng thể globulin miễn dịch bằng papain. Fab là phân tử hóa trị một mà có chứa chuỗi nhẹ, vùng biến đổi chuỗi nặng, vùng CH1, và tùy ý, vùng bản lề vùng không đổi chuỗi nặng hoặc một phần của chúng. Fab có thể được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, Fab có chứa cầu nối polypeptit giữa vùng không đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng. Theo một số phương án, Fab có chứa cầu nối polypeptit giữa vùng không đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Nhiều cầu nối phù hợp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và không bị giới hạn bởi bất kỳ trình tự cụ thể nào được bộc lộ ở đây. Theo các phương án nhất định, cầu nối là cầu nối được mô tả ở đây. Theo một số phương án, Fab được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào gốc kéo dài thời gian bán thải như, *ví dụ*, phân tử Fc, miền CH3 của IgG (*ví dụ*, CH3 của IgG1), PEG hoặc chất bắt chước PEG, XTEN, albumin huyết thanh (*ví dụ*, albumin huyết thanh người), axit polysicalic, N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit, hoặc đextran, hoặc được cải biến, *ví dụ*, bằng cách hyperglycosyl hóa, để kéo dài thời gian bán thải của Fab.

Theo một số phương án, Fab có chứa liên kết đisulfua được tạo thành giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, Fab có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định của phân tử Fab. Theo một số phương án, Fab có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định nhiệt của phân tử Fab.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là $F(ab')_2$. $F(ab')_2$ là một trong các phân tử bắt nguồn từ quá trình tiêu hóa kháng thể globulin miễn dịch bằng pepsin. $F(ab')_2$ là phân tử hóa trị hai có chứa chuỗi nhẹ thứ nhất kết hợp với polypeptit thứ nhất có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ nhất, CH1 thứ nhất và vùng bản lề thứ nhất, và chuỗi nhẹ thứ hai kết hợp với polypeptit thứ hai có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng thứ hai, CH1 thứ hai và vùng bản lề thứ hai, trong đó vùng bản lề thứ nhất được liên kết với vùng bản lề thứ hai thông qua ít nhất là một liên kết đisulfua. $F(ab')_2$ có thể được sản xuất bằng công nghệ tái tổ hợp đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, $F(ab')_2$ được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào gốc kéo dài thời gian bán thải như, *ví dụ,* miền CH3 của IgG *(ví dụ*, CH3 của IgG1), PEG hoặc chất bắt chước PEG, XTEN, albumin huyết thanh (*ví dụ*, albumin huyết thanh người), axit polysicalic, N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit, hoặc đextran, hoặc được cải biến, *ví dụ*, bằng cách hyperglycosyl hóa, để kéo dài thời gian bán thải của $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, $F(ab')_2$ có chứa liên kết đisulfua được tạo thành giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, $F(ab')_2$ có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng độ ổn định của phân tử $F(ab')_2$. Theo một số phương án, $F(ab')_2$ có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định nhiệt của phân tử $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là F(ab'). F(ab') là phân tử bắt nguồn từ việc xử lý $F(ab')_2$ bằng beta-mercaptoetanol. F(ab') là phân tử hóa trị một mà có chứa chuỗi nhẹ kết hợp với polypeptit có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng, CH1, và vùng bản lề. Theo một số phương án, F(ab') được gắn (trực tiếp hoặc gián tiếp) vào gốc kéo dài thời gian bán thải như, *ví dụ*, phân tử Fc, miền CH3 của IgG (*ví dụ*, CH3 của IgG1), PEG hoặc chất bắt chước PEG, XTEN, albumin huyết thanh (*ví dụ*, albumin huyết thanh người), axit polysicalic, N-(2-hyđroxypropyl)methacrylamit, hoặc đextran, hoặc được cải biến, *ví dụ*, bằng cách hyperglycosyl hóa, để kéo dài thời gian bán thải của F(ab').

Theo một số phương án, F(ab') có chứa liên kết đisulfua được tạo thành giữa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, F(ab') có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng độ ổn định của phân tử F(ab'). Theo một số phương án, F(ab') có chứa liên kết đisulfua mà làm tăng tính ổn định nhiệt của phân tử F(ab').

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép có khả năng nhận biết và gắn kết ít nhất là hai kháng nguyên hoặc epitop khác nhau. Các epitop khác nhau có thể nằm trong cùng một phân tử (*ví dụ*, hai epitop trên C3) hoặc trên các phân tử khác nhau (*ví dụ*, một epitop trên C3 và một epitop trên đích khác). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép đã tăng cường hiệu lực so với kháng thể riêng lẻ hoặc so với dạng kết hợp của nhiều kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép đã giảm độc tính so với kháng thể riêng lẻ hoặc so với dạng kết hợp của nhiều kháng thể. Những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực đều biết rằng bất kỳ tác nhân điều trị nào cũng có thể có dược động học (PK) độc nhất (*ví dụ*, thời gian bán thải tuần hoàn). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có khả năng đồng bộ hóa PK của hai tác nhân liên kết có hoạt tính, trong đó hai tác nhân liên kết riêng lẻ này có biên dạng PK khác nhau. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có khả năng tập trung tác động của hai tác nhân trong khu vực chung (*ví dụ*, mô) ở đối tượng (*ví dụ*, người). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có khả năng tập trung tác động của hai tác nhân vào đích chung (*ví dụ*, loại tế bào cụ thể). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có khả năng nhắm đích các tác động của hai tác nhân tới nhiều hơn một con đường hoặc chức năng sinh học. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có khả năng nhắm đích vào hai tế bào khác nhau và đưa chúng lại gần nhau hơn.

Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép đã làm giảm độc tính và/hoặc tác dụng phụ. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép đã làm giảm độc tính và/hoặc tác dụng phụ so với hỗn hợp của hai kháng thể riêng lẻ hoặc các kháng thể dưới dạng các tác nhân đơn lẻ. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chỉ số điều trị tăng lên. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chỉ số điều trị tăng lên so với hỗn hợp của hai kháng thể riêng lẻ hoặc các kháng thể dưới dạng các tác nhân đơn lẻ.

Một số kỹ thuật để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép đã được biết đến đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chứa vùng không đổi chuỗi nặng với các cải biến trong axit amin mà là một phần của mặt phân cách giữa hai chuỗi nặng. Các cải biến này được tạo ra để tăng cường sự tạo thành đime dị loại và thường là làm giảm hoặc loại bỏ sự tạo thành đime cùng loại.

Theo một số phương án, các kháng thể đặc hiệu kép được tạo ra bằng cách sử dụng chiến lược ụ-trong-lỗ (KIH). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chứa các vùng bản lề biến thể không có khả năng tạo thành liên kết đisulfua giữa các chuỗi nặng giống nhau (*ví dụ*, làm giảm sự tạo thành đime cùng loại). Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chứa chuỗi nặng với sự thay đổi axit amin dẫn đến tương tác tĩnh điện bị thay đổi. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có chứa chuỗi nặng với sự thay đổi axit amin dẫn đến thay đổi các tương tác kị nước/ưa nước.

Kháng thể đặc hiệu kép có thể là các kháng thể nguyên vẹn hoặc các mảnh kháng thể có chứa các vị trí liên kết kháng nguyên.

Các tác nhân liên kết C3 có nhiều hơn hai hóa trị cũng được dự tính. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu ba trong một hoặc đặc hiệu bốn trong một được tạo ra.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể liên kết với C3. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 người. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 cyno. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 người và C3 cyno. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với C3 chuột cống. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với epitop C3. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết C3a, C3b, C3c, C3d, hoặc iC3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết C3a, C3b, C3c, C3d và iC3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với C3a. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với C3c. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với C3d. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với iC3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết với C3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 không liên kết C3a, C3b, C3c, C3d hoặc iC3b ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 20 lần so với ái lực của kháng thể này với C3a, C3c, C3d, iC3b hoặc C3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của kháng thể này với C3a, C3c, C3d, iC3b hoặc C3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của kháng thể này với C3a, C3c, C3d, iC3b hoặc C3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 và

không liên kết với C3b ở mức có thể phát hiện được. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của kháng thể này với C3b. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 liên kết với C3 với ái lực lớn hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của kháng thể này với C3b.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể kháng C3 mà có chứa một, hai, ba, bốn, năm, và/hoặc sáu CDR của kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1A, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1A. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1A (*tức là*, CDR1, CDR2 và CDR3), và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1A. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1B, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1B. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1B (*tức là*, CDR1, CDR2 và CDR3), và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1B. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1C, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1C. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 1C (*tức là*, CDR1, CDR2 và CDR3), và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 1C. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 2, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 2. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 2, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 2. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 3, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 3. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 3, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 3. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 4, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 4. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 4, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 4. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 5, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 5. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3

có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 5, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 5. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 6, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 6. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 6, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 6. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 7, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 7. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 7, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 7. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 8, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 8. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 8, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 8. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 9, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 9. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 9, và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 9. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 10, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 10. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng từ Bảng 10 và (ii) ba CDR chuỗi nhẹ từ Bảng 10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể kháng C3 được làm cho giống người có chứa (i) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nặng, và/hoặc (ii) một, hai, và/hoặc ba CDR chuỗi nhẹ từ bảng bất kỳ trong số các Bảng 1-10.

Bảng 1A: Trình tự kháng thể 38G10

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	GYTFTDF (SEQ ID NO:120)	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	DFYMD (SEQ ID NO:121)	TDFYMD (SEQ ID NO:122)
CDR2 chuỗi nặng	YIYPHNGGTTYN QNFTG (SEQ ID NO:8)	YPHNGG (SEQ ID NO:123)	YIYPHNGGTT (SEQ ID NO:124)	YIYPHNGGTTYN QNFTG (SEQ ID NO:8)	WIGYIYPHNGGTT (SEQ ID NO:125)
CDR3 chuỗi nặng	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	ARRGGFDFD (SEQ ID NO:126)
CDR1 chuỗi nhẹ	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	DTYVSWY (SEQ ID NO:127)
CDR2 chuỗi nhẹ	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO:128)
CDR3 chuỗi nhẹ	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPL (SEQ ID NO:129)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 38G10 (SEQ ID NO:18) EVQLQQSGPELVKPGDSVKMSCKASGYTFTDFYMDWVKQSHGKSLEWIGYIYPHNGGTTY NQNFTGKATLTVDKSSNTAYMELHSLTSEDSAVYYCARRGGFDFDYWGQGTTLTVSS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 38G10 (SEQ ID NO:19) NIVMTQSPKSMSLSVGERVTLRCKASENVDTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPD					

46125

RFTGSGSATEFTLTISSVQAEDLVGYHCGQSHSYPLTFGAGTKLELK

Bảng 1B: Trình tự kháng thể Hz38G10

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	GYTFTDF (SEQ ID NO:120)	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	DFYMD (SEQ ID NO:121)	TDFYMD (SEQ ID NO:122)
CDR2 chuỗi nặng	YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13)	YPHNGG (SEQ ID NO:123)	YIYPHNGGTT (SEQ ID NO:124)	YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13)	WMGYIYPHNGGTT (SEQ ID NO:130)
CDR3 chuỗi nặng	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	ARRGGFDFD (SEQ ID NO:126)
CDR1 chuỗi nhẹ	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	DTYVSWY (SEQ ID NO:127)
CDR2 chuỗi nhẹ	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO:128)
CDR3 chuỗi nhẹ	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPL (SEQ ID NO:129)

46125

51/344

Vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10 (SEQ ID NO:20) QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ Hz38G10 (SEQ ID NO:25) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

Bảng 1C: Trình tự biến thể kháng thể HZ38G10

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	GYTFTDF (SEQ ID NO:120)	GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7)	DFYMD (SEQ ID NO:121)	TDFYMD (SEQ ID NO:122)
CDR2 chuỗi nặng biến thể	YIYPHNAGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:14)	YPHNAG (SEQ ID NO:131)	YIYPHNAGTT (SEQ ID NO:132)	YIYPHNAGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:14)	WMGYIYPHN AGTT (SEQ ID NO:133)
CDR2 chuỗi nặng biến thể	YIYPHNTGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:15)	YPHNTG (SEQ ID NO:134)	YIYPHNTGTT (SEQ ID NO:135)	YIYPHNTGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:15)	WMGYIYPHN TGTT (SEQ ID NO:136)
CDR2 chuỗi nặng biến thể	YIYPHEGGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:16)	YPHEGG (SEQ ID NO:137)	YIYPHEGGTT (SEQ ID NO:138)	YIYPHEGGTTYN QQFTG (SEQ ID NO:16)	WMGYIYPHE GGTT (SEQ ID NO:139)

46125

52/344

CDR2 chuỗi nặng biến thể	YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17)	YPHQGG (SEQ ID NO:140)	YIYPHQGGTT (SEQ ID NO:141)	YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17)	WMGYIYPHQGGTT (SEQ ID NO:142)
CDR3 chuỗi nặng	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	RGGFDFDY (SEQ ID NO:9)	ARRGGFDFD (SEQ ID NO:126)
CDR1 chuỗi nhẹ	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10)	DTYVSWY (SEQ ID NO:127)
CDR2 chuỗi nhẹ	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	GASNRYT (SEQ ID NO:11)	LLIYGASNRY (SEQ ID NO:128)
CDR3 chuỗi nhẹ	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12)	GQSHSYPL (SEQ ID NO:129)

Bảng 2: Trình tự kháng thể 3D8

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38)	GYSFTGY (SEQ ID NO:143)	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38)	GYNMN (SEQ ID NO:144)	TGYNMN (SEQ ID NO:145)
CDR2 chuỗi nặng	NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39)	NPYYGS (SEQ ID NO:146)	NINPYYGSTN (SEQ ID NO:147)	NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39)	WIGNINPYYGSTN (SEQ ID NO:149)

46125

53/344

CDR3 chuỗi nặng	GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40)	GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40)	GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40)	GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40)	ARGYYGGNYPFA (SEQ ID NO:150)
CDR1 chuỗi nhẹ	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41)	RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41)	YSYLAWY (SEQ ID NO:151)
CDR2 chuỗi nhẹ	NAKTLAE (SEQ ID NO:42)	NAKTLAE (SEQ ID NO:42)	NAKTLAE (SEQ ID NO:42)	NAKTLAE (SEQ ID NO:42)	LLVYNAKTLA (SEQ ID NO:152)
CDR3 chuỗi nhẹ	QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43)	QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43)	QHYYGTPY (SEQ ID NO:153)

Vùng biến đổi chuỗi nặng 3D8 (SEQ ID NO:91)

EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQSHGKSLEWIGNINPYYGSTNY

NQKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLDSLTSEDSAVYYCARGYYGGNYPFAYWGQGTLVTVSA

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 3D8 (SEQ ID NO:92)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPS

RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHYYGTPYTFGGGSKVEIK

46125

54/344

Bảng 3: Trình tự kháng thể 3G8

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38)	GYSFTGY (SEQ ID NO:143)	GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38)	GYNMN (SEQ ID NO:144)	TGYNMN (SEQ ID NO:145)
CDR2 chuỗi nặng	NINPYYDSTSYN QKFKG (SEQ ID NO:44)	NPYYDS (SEQ ID NO:154)	NINPYYDSTS (SEQ ID NO:155)	NINPYYDSTSYN QKFKG (SEQ ID NO:44)	WIGNINPYYDSTS (SEQ ID NO:156)
CDR3 chuỗi nặng	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45)	ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45)	ARENYDFVGFA (SEQ ID NO:157)
CDR1 chuỗi nhẹ	RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46)	RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46)	SYMHWF (SEQ ID NO:158)
CDR2 chuỗi nhẹ	VTSNLAS (SEQ ID NO:47)	VTSNLAS (SEQ ID NO:47)	VTSNLAS (SEQ ID NO:47)	VTSNLAS (SEQ ID NO:47)	PWIYVTSNLA (SEQ ID NO:159)
CDR3 chuỗi nhẹ	QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48)	QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48)	QQWSTNPL (SEQ ID NO:160)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 3G8 (SEQ ID NO:93) EIQLQQSGAELVKPGASVKISCMASGYSFTGYNMNWVKQSHGKGLEWIGNINPYYDSTSY NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARENYDFVGFAYWGQGTLVTVSA					

46125

55/344

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 3G8 (SEQ ID NO:94)

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWFQQKPGSSPKPWIYVTSNLASGVPPR

FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSTNPLTFGAGTKLELK

Bảng 4: Trình tự kháng thể 15C12

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49)	GYSFTGY (SEQ ID NO:143)	GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49)	GYNMH (SEQ ID NO:161)	TGYNMH (SEQ ID NO:162)
CDR2 chuỗi nặng	NINPYYGTTNSN QKFED (SEQ ID NO:50)	NPYYGT (SEQ ID NO:163)	NINPYYGTTN (SEQ ID NO:164)	NINPYYGTTNSN QKFED (SEQ ID NO:50)	WIGNINPYYGTT N (SEQ ID NO:165)
CDR3 chuỗi nặng	GIYYYGTGYP YFDF (SEQ ID NO:51)	GIYYYGTGYP YFDF (SEQ ID NO:51)	GIYYYGTGYP YFDF (SEQ ID NO:51)	GIYYYGTGYP YFDF (SEQ ID NO:51)	ARGIYYYGTGYP YFD (SEQ ID NO:166)
CDR1 chuỗi nhẹ	RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52)	RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52)	RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52)	RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52)	NNYLNWY (SEQ ID NO:167)
CDR2 chuỗi nhẹ	YTSRLHS (SEQ ID NO:53)	YTSRLHS (SEQ ID NO:53)	YTSRLHS (SEQ ID NO:53)	YTSRLHS (SEQ ID NO:53)	LLIYYTSRLH (SEQ ID NO:168)
CDR3 chuỗi	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPWT	QQGITLPW

46125

nhẹ	(SEQ ID NO:54)	(SEQ ID NO:54)	(SEQ ID NO:54)	(SEQ ID NO:54)	(SEQ ID NO:169)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 15C12 (SEQ ID NO:95) EIQLQQSGAELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMHWVKQSHGKSLEWIGNINPYYGTTNS NQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGIYYYGTGYPYFDFWGQGTTLT VSS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 15C12 (SEQ ID NO:96) DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNYLNWYLQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDLATYFCQQGITLPWTFGGGTKLEIK					

Bảng 5: Trình tự kháng thể 27A8

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55)	GYTFTDY (SEQ ID NO:170)	GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55)	DYWIN (SEQ ID NO:171)	TDYWIN (SEQ ID NO:172)
CDR2 chuỗi nặng	NIYPGSTSANYN EKFKS (SEQ ID NO:56)	YPGSTS (SEQ ID NO:173)	NIYPGSTSAN (SEQ ID NO:174)	NIYPGSTSANYN EKFKS (SEQ ID NO:56)	WIGNIYPGSTSAN (SEQ ID NO:175)
CDR3 chuỗi nặng	YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57)	YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57)	YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57)	YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57)	ARYGYDSWFA (SEQ ID NO:176)
CDR1 chuỗi nhẹ	KSTKSLLNSDG FTYLD	KSTKSLLNSDG FTYLD	KSTKSLLNSDG FTYLD	KSTKSLLNSDG FTYLD	LNSDGFTYLDWF (SEQ ID NO:177)

46125

57/344

	(SEQ ID NO:58)	(SEQ ID NO:58)	(SEQ ID NO:58)	(SEQ ID NO:58)	
CDR2 chuỗi nhẹ	LVSNRFS (SEQ ID NO:59)	LVSNRFS (SEQ ID NO:59)	LVSNRFS (SEQ ID NO:59)	LVSNRFS (SEQ ID NO:59)	LLIYLVSNRF (SEQ ID NO:178)
CDR3 chuỗi nhẹ	FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60)	FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60)	FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60)	FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60)	FQSNYLPL (SEQ ID NO:179)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 27A8 (SEQ ID NO:97) QVQLLQPGAEFVKPGASVKLSCKASGYTFTDYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSTSANY NEKFKSKATLTIDTSSITAYMQLSSLTSDDSAVYYCARYGYDSWFAYWGQGTLVTVSA					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 27A8 (SEQ ID NO:98) DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLLNSDGFTYLDWFLQKPGQSPHLLIYLVSNRF SGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQSNYLPLTFGSGTKLEIK					

Bảng 6: Trình tự kháng thể 28C3

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61)	GYAFNSC (SEQ ID NO:180)	GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61)	SCWMN (SEQ ID NO:181)	NSCWMN (SEQ ID NO:182)
CDR2 chuỗi nặng	RIYPGDGDTNYN GKFKG (SEQ ID NO:62)	YPGDGD (SEQ ID NO:183)	RIYPGDGDTN (SEQ ID NO:184)	RIYPGDGDTNYN GKFKG (SEQ ID NO:62)	WIGRIYPGDGDT N (SEQ ID NO:185)
CDR3 chuỗi	EGRNYGYEDY	EGRNYGYEDY	EGRNYGYEDY	EGRNYGYEDY	AREGRNYGYED

46125

58/344

nặng	(SEQ ID NO:63)	(SEQ ID NO:63)	(SEQ ID NO:63)	(SEQ ID NO:63)	(SEQ ID NO:186)
CDR1 chuỗi nhẹ	KASQSVDYDG DSYMN (SEQ ID NO:64)	KASQSVDYDG DSYMN (SEQ ID NO:64)	KASQSVDYDG DSYMN (SEQ ID NO:64)	KASQSVDYDG DSYMN (SEQ ID NO:64)	DYDGDSYMNWY (SEQ ID NO:187)
CDR2 chuỗi nhẹ	AASDLES (SEQ ID NO:65)	AASDLES (SEQ ID NO:65)	AASDLES (SEQ ID NO:65)	AASDLES (SEQ ID NO:65)	LLIYAASDLE (SEQ ID NO:188)
CDR3 chuỗi nhẹ	QQANEDPRT (SEQ ID NO:66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO:66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO:66)	QQANEDPRT (SEQ ID NO:66)	QQANEDPR (SEQ ID NO:189)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 28C3 (SEQ ID NO:99) QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFNSCWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGDTNY NGKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREGRNYGYEDYWGQGTTLTVSS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 28C3 (SEQ ID NO:100) DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASDLES GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQANEDPRTFGGGTKLEIK					

46125

59/344

Bảng 7: Trình tự kháng thể 38F5

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67)	GFTFSNY (SEQ ID NO:190)	GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67)	NYAMS (SEQ ID NO:191)	SNYAMS (SEQ ID NO:192)
CDR2 chuỗi nặng	QTISSGGRYTYYP DSVKG (SEQ ID NO:68)	ISSGGRY (SEQ ID NO:193)	QTISSGGRYTY (SEQ ID NO:194)	QTISSGGRYTYYP DSVKG (SEQ ID NO:68)	WVQTISSGGRYT Y (SEQ ID NO:195)
CDR3 chuỗi nặng	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO:69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO:69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO:69)	RYYGNSYWY FDV (SEQ ID NO:69)	VRRYYGNSYW YFD (SEQ ID NO:196)
CDR1 chuỗi nhẹ	KSSQSLLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO:70)	KSSQSLLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO:70)	KSSQSLLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO:70)	KSSQSLLNSGNQ KHYLT (SEQ ID NO:70)	LNSGNQKHYL TWY (SEQ ID NO:197)
CDR2 chuỗi nhẹ	GASTRGS (SEQ ID NO:71)	GASTRGS (SEQ ID NO:71)	GASTRGS (SEQ ID NO:71)	GASTRGS (SEQ ID NO:71)	LLIYGASTRG (SEQ ID NO:198)
CDR3 chuỗi nhẹ	QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72)	QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72)	QNDHSYPY (SEQ ID NO:199)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 38F5 (SEQ ID NO:101)					

46125

EVMLVESGGALVKPGGSLKLSCTASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVAQTISSGGRYTY YPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCVRRYYGNSYWYFDVWGAGTTVTV SS
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 38F5 (SEQ ID NO:102) DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKHYLTWYQQKPGQPPKLLIYGASTR GSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKLEIK

Bảng 8: Trình tự kháng thể 62B11

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73)	GFTFSSY (SEQ ID NO:200)	GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73)	SYTMS (SEQ ID NO:201)	SSYTMS (SEQ ID NO:202)
CDR2 chuỗi nặng	YISSGGGTTYYP DTVKG (SEQ ID NO:74)	SSGGGT (SEQ ID NO:203)	YISSGGGTTY (SEQ ID NO:204)	YISSGGGTTYYP DTVKG (SEQ ID NO:74)	WVAYISSGGGTT Y (SEQ ID NO:205)
CDR3 chuỗi nặng	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO:75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO:75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO:75)	RYYRGSSLWY FDV (SEQ ID NO:75)	ARRYYRGSSLW YFD (SEQ ID NO:206)
CDR1 chuỗi nhẹ	KSSQSLFNSGSQ KNFLT	KSSQSLFNSGSQ KNFLT	KSSQSLFNSGSQ KNFLT	KSSQSLFNSGSQ KNFLT	FNSGSQKNFLTW Y

46125

61/344

	(SEQ ID NO:76)	(SEQ ID NO:76)	(SEQ ID NO:76)	(SEQ ID NO:76)	(SEQ ID NO:207)
CDR2 chuỗi nhẹ	WASTRES (SEQ ID NO:77)	WASTRES (SEQ ID NO:77)	WASTRES (SEQ ID NO:77)	WASTRES (SEQ ID NO:77)	LLIYWASTRE (SEQ ID NO:208)
CDR3 chuỗi nhẹ	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78)	QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78)	QNDYSYPL (SEQ ID NO:209)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 62B11 (SEQ ID NO:103) EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTTYY PDTVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYSCARRYYRGSSLWYFDVWGAGTTVTV SS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 62B11 (SEQ ID NO:104) DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGSQKNFLTWYQQRPGQPPKLLIYWASTR ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK					

Bảng 9: Trình tự kháng thể 62F2

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79)	GYSITSGY (SEQ ID NO:210)	GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79)	SGYSLH (SEQ ID NO:211)	TSGYSLH (SEQ ID NO:212)
CDR2 chuỗi nặng	YIHYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO:80)	HYSGS (SEQ ID NO:213)	YIHYSGSTN (SEQ ID NO:214)	YIHYSGSTNYNP SLKS (SEQ ID NO:80)	WMGYIHYSGSTN (SEQ ID NO:215)

46125

62/344

CDR3 chuỗi nặng	AWDYLDY (SEQ ID NO:81)	AWDYLDY (SEQ ID NO:81)	AWDYLDY (SEQ ID NO:81)	AWDYLDY (SEQ ID NO:81)	ARAWDYLD (SEQ ID NO:216)
CDR1 chuỗi nhẹ	RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82)	RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82)	YSQLAWY (SEQ ID NO:217)
CDR2 chuỗi nhẹ	DAKTLAE (SEQ ID NO:83)	DAKTLAE (SEQ ID NO:83)	DAKTLAE (SEQ ID NO:83)	DAKTLAE (SEQ ID NO:83)	LLVYDAKTLA (SEQ ID NO:218)
CDR3 chuỗi nhẹ	HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)	HHHFGILYT (SEQ ID NO:84)	HHHFGILY (SEQ ID NO:219)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 62F2 (SEQ ID NO:105) DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSLHWIRQFPGNKLEWMGYIHYSGSTNY NPSLKSRISITRDTSKNQFFLKLNSVTSEDTATYHCARAWDYLDYWGQGTTLTVSS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 62F2 (SEQ ID NO:106) DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSQLAWYQQKQGKSPQLLVYDAKTLAEGVPS RFSGSGSDTQFSLKIISLQPEDFGRYYCHHHFGILYTFGGGTKLEMK					

Bảng 10: Trình tự kháng thể 63A3

	Exemplary	Chothia	AbM	Kabat	Contact
CDR1 chuỗi nặng	GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85)	GYSITSGY (SEQ ID NO:210)	GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85)	SGYYWN (SEQ ID NO:220)	TSGYYWN (SEQ ID NO:221)

46125

CDR2 chuỗi nặng	YIRYDGSNNYN PSLKN (SEQ ID NO:86)	RYDGS (SEQ ID NO:222)	YIRYDGSNN (SEQ ID NO:223)	YIRYDGSNNYN PSLKN (SEQ ID NO:86)	WMGYIRYDGSNN (SEQ ID NO:224)
CDR3 chuỗi nặng	HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87)	HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87)	HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87)	HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87)	ARHYGYDGGAFD (SEQ ID NO:225)
CDR1 chuỗi nhẹ	RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88)	RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88)	RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88)	RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88)	YNYLVWY (SEQ ID NO:226)
CDR2 chuỗi nhẹ	NAKTLEE (SEQ ID NO:89)	NAKTLEE (SEQ ID NO:89)	NAKTLEE (SEQ ID NO:89)	NAKTLEE (SEQ ID NO:89)	LLVYNAKTLE (SEQ ID NO:227)
CDR3 chuỗi nhẹ	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90)	QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90)	QHHYGTPF (SEQ ID NO:228)
Vùng biến đổi chuỗi nặng 63A3 (SEQ ID NO:107) DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYIRYDGSNNY NPSLKNRISITRDTSKNQVFLKLNSVTPEDTATYYCARHYGYDGGAFDFWGQGTTLTVSS					
Vùng biến đổi chuỗi nhẹ 63A3 (SEQ ID NO:108) DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYNYLVWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLEEGVPS RFSGSGSGTQFSLKVNSLQPEDFGSYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK					

46125

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa phiên bản được làm cho giống người hoặc biến thể được làm cho giống người của kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38G10 hoặc phiên bản được làm cho giống người của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38G10 hoặc phiên bản được làm cho giống người của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể Hz38G10 hoặc các biến thể của chúng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể Hz38G10 hoặc các biến thể của chúng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10 hoặc biến thể Hz38G10.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3D8, phiên bản được làm cho giống người của nó hoặc các biến thể của chúng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 3D8. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3D8. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3D8. Theo một số phương án, kháng thể 3D8 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 3D8. Theo một số phương án, kháng thể 3D8 là biến thể của kháng thể 3D8.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3G8, phiên bản được làm cho giống người của nó, hoặc các biến thể của chúng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 3G8. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ,

CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3G8. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3G8. Theo một số phương án, kháng thể 3G8 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 3G8. Theo một số phương án, kháng thể 3G8 là biến thể của kháng thể 3G8.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 15C12, phiên bản được làm cho giống người của nó hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 15C12. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 15C12. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 15C12. Theo một số phương án, kháng thể 15C12là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 15C12. Theo một số phương án, kháng thể 15C12 là biến thể của kháng thể 15C12.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 27A8, phiên bản được làm cho giống người của nó hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 27A8. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 27A8. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 27A8. Theo một số phương án, kháng thể 27A8 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 27A8. Theo một số phương án, kháng thể 27A8 là biến thể của kháng thể 27A8.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 28C3, phiên bản được làm cho giống người của nó, hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 28C3. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ,

CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 28C3. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 28C3. Theo một số phương án, kháng thể là 28C3 phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 28C3. Theo một số phương án, kháng thể 28C3 là biến thể của kháng thể 28C3.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38F5, phiên bản được làm cho giống người của nó, hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 38F5. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38F5. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38F5. Theo một số phương án, kháng thể 38F5 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 38F5. Theo một số phương án, kháng thể 38F5 là biến thể của kháng thể 38F5.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62B11, phiên bản được làm cho giống người của nó hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 62B11. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62B11. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62B11. Theo một số phương án, kháng thể 62B11 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 62B11. Theo một số phương án, kháng thể 62B11 là biến thể của kháng thể 62B11.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62F2, phiên bản được làm cho giống người của nó, hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 62F2. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ,

CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62F2. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62F2. Theo một số phương án, kháng thể 62F2 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 62F2. Theo một số phương án, kháng thể 62F2 là biến thể của kháng thể 62F2.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và/hoặc CDR1, CDR2, CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 63A3, phiên bản được làm cho giống người của nó hoặc các biến thể của nó. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể 63A3. Theo các phương án khác, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 63A3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng, CDR2 chuỗi nặng, CDR3 chuỗi nặng, CDR1 chuỗi nhẹ, CDR2 chuỗi nhẹ và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 63A3. Theo một số phương án, kháng thể 63A3 là phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 63A3. Theo một số phương án, kháng thể 63A3 là biến thể của kháng thể 63A3.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây có chứa từ một đến ba mươi sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến hai mươi lăm sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến hai mươi sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến mười lăm sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến mười (các) sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến năm (các) sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, biến thể của kháng thể kháng C3 có chứa từ một đến ba (các) sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, (các) sự thế axit amin bảo toàn nằm trong CDR của kháng thể. Theo một số phương án, (các) sự thế axit amin bảo toàn không ở trong CDR của kháng thể. Theo một số phương án, (các) sự thế axit amin bảo toàn nằm trong vùng khung của kháng thể.

CDR được xác định bởi nhiều phương pháp/hệ thống khác nhau bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các hệ thống và/hoặc các định nghĩa này đã được phát triển và hoàn thiện trong nhiều năm và bao gồm Kabat, Chothia, IMGT, AbM và Contact. Định nghĩa Kabat dựa trên sự thay đổi trình tự và thường được sử dụng phổ biến nhất. Định nghĩa Chothia dựa trên vị trí của các vùng vòng lặp cấu trúc. Hệ thống IMGT dựa trên sự thay đổi trình tự và vị trí trong cấu trúc của miền biến đổi. Định nghĩa AbM là sự thỏa hiệp giữa Kabat và Chothia. Định nghĩa Contact dựa trên các phân tích về cấu trúc tinh thể kháng thể có sẵn. Hệ thống Exemplary là sự kết hợp của Kabat và Chothia. Các chương trình phần mềm (*ví dụ*, abYsis (www.bioinf.org.uk/abysis/sequence_input/key_annotation/key_annotation.cgi)) sẵn có và đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực để phân tích trình tự kháng thể và xác định CDR.

Các trình tự CDR cụ thể được xác định ở đây thường dựa trên sự kết hợp của các định nghĩa Kabat và Chothia (hệ thống Exemplary). Tuy nhiên, cần hiểu rằng việc đề cập đến CDR hoặc các CDR chuỗi nặng và/hoặc CDR hoặc các CDR chuỗi nhẹ của kháng thể cụ thể sẽ bao gồm tất cả các định nghĩa CDR đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là 38G10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là 38G10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là 38G10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, tác nhân liên kết

C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56T). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(G56T). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55E). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55E). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55Q). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10(N55Q). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể được ký hiệu là Hz38G10, Hz38G10(G56A), Hz38G10(G56T), Hz38G10(N55E) hoặc Hz38G10(N55Q).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ Bảng 1A, Bảng 1B hoặc Bảng 1C.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:8, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:120, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:123, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:124, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:121, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:8, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID

NO:12; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:122, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:125, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:126, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:127, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:128, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:129. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:13, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:120, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:123, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:124, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:121, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:13, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:122, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:130, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:126, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:127, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:128, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:129.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, hoặc SEQ ID NO:17, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:120, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:131, SEQ ID NO:134, SEQ ID NO:137, hoặc SEQ ID NO:140, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12 n; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:7, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:132, SEQ ID NO:135, SEQ ID NO:138, hoặc SEQ ID

NO:141, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:121, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:14, SEQ ID NO:15, SEQ ID NO:16, hoặc SEQ ID NO:17, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:9, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:10, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:11, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:12; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:122, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:133, SEQ ID NO:136, SEQ ID NO:139, hoặc SEQ ID NO:142, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:126, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:127, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:128, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:129.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa

GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là biến thể của tác nhân được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7) hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 sự thế axit amin; CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8) hoặc YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3, hoặc 4 sự thế axit amin; CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 sự thế axit amin; CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 sự thế axit amin; CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11),

hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 sự thế axit amin; và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), hoặc biến thể của chúng có chứa 1, 2, 3 hoặc 4 sự thế axit amin. Theo một số phương án, sự thế axit amin là sự thế bảo toàn. Theo một số phương án, CDR có chứa một sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, CDR có chứa hai sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, CDR có chứa ba sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, CDR có chứa bốn sự thế axit amin bảo toàn. Theo một số phương án, CDR là CDR1 chuỗi nặng. Theo một số phương án, CDR là CDR2 chuỗi nặng. Theo một số phương án, CDR là CDR3 chuỗi nặng. Theo một số phương án, CDR là CDR1 chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, CDR là CDR2 chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, CDR là CDR3 chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, sự thế được tạo ra như là một phần của quy trình làm cho giống người. Theo một số phương án, sự thế được tạo ra như là một phần của quy trình làm cho giống người dòng mầm. Theo một số phương án, sự thế được tạo ra như là một phần của quy trình trưởng thành ái lực. Theo một số phương án, sự thế được tạo ra như một phần của quy trình tối ưu hóa.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa một hoặc nhiều CDR chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ đã được cải biến để giảm sự khử amit trong trình tự CDR. Sự khử amit là phản ứng hóa học trong đó nhóm chức amit trong chuỗi bên của các axit amin asparagin (N) hoặc glutamin (Q) bị loại bỏ hoặc chuyển đổi thành nhóm chức khác. Thông thường, asparagin được chuyển thành axit aspartic hoặc axit isoaspartic và glutamin được chuyển thành axit glutamic hoặc axit polyglutamic. Trong một số trường hợp, sự khử amit có thể làm thay đổi cấu trúc, chức năng, và/hoặc tính ổn định của polypeptit, có khả năng làm giảm hoạt tính sinh học.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có

chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ

ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO: 7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ

chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80% so với SEQ ID NO:18, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là 80% so với SEQ ID NO:19 hoặc SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:18. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:20. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:21. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương

đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:22. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:23. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:24. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% so với SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80% so với SEQ ID NO:18 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80% so với SEQ ID NO:18 và vùng biến chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:18 và/hoặc vùng biến chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:18 và vùng biến chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:18 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:19.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và/hoặc vùng biến chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và vùng biến chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 90% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID

NO:24; và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 95% so với SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:22. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:23. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:24. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:20 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:21 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:23 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:24 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và

CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:20 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:21 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:22 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:23 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin SEQ ID NO:24 và CDR1, CDR2 và CDR3 từ vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:38, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:39, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:40, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:41, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:42, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:43; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:143, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:146, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:40, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:41, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:42, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:43; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:38, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:147, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:40, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:41, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:42, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:43; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:144, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:39, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:40, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:41, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:42, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:43; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:145, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:149, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:150, CDR1 chuỗi nhẹ

có chứa SEQ ID NO:151, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:152, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:153.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3, của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi

nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:91 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:91 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:91 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:92.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:38, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:44, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:45, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:46, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:47, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:48; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:143, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:154, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:45, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:46, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:47, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:48; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:38, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:155, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:45, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:46, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:47, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:48; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:144, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:44, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:45, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:46, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:47, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:48; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:145, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:156, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:157, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:158, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:159, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:160.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ

1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:93 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:94. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:93 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:94. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:93 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:94.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:49, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:50, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:51, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:52, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:53, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:54; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:143, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:163, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:51, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:52, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:53, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:54; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:49, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:164, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:51, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:52, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:53, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:54; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:161, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:50, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:51, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:52, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:53, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:54; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:162, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:165, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:166, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:167, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:168, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:169.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ

1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:95 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:96. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:95 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:96. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:95 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:96.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:55, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:56, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:57, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:58, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:59, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:60; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:170, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:173, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:57, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:58, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:59, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:60; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:55, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:174, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:57, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:58, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:59, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:60; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:171, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:56, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:57, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:58, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:59, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:60; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:172, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:175, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:176, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:177, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:178, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:179.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO:97. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:97, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:97 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:97 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:97 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:98.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:61, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:62, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:63, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:64, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:65, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:66; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:180, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:183, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:63, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:64, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:65, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:66; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:61, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:184, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:63, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:64, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:65, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:66; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:181, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:62, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:63, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:64, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:65, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:66; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:182, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:185, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:186, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:187, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:188, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:189.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO:99. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:99, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:99 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:100. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:99 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:100. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:99 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:100.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:67, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:68, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:69, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:70, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:71, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:72; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:190, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:193, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:69, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:70, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:71, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:72; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:67, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:194, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:69, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:70, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:71, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:72; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:191, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:68, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:69, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:70, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:71, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:72; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:192, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:195, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:196, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:197, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:198, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:199.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID

NO:101. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:101, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:101 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:102. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:101 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:102. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:101 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:102.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:73, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:74, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:75, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:76, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:77, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:78; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:200, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:203, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:75, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:76, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:77, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:78; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:73, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:204, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:75, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:76, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:77, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:78; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:201, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:74, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:75, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:76, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:77, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:78; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:202, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:205, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:206, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:207, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:208, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:209.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ

1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:103 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:104. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:103 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:104. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:103 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:104.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:79, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:80, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:81, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:82, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:83, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:84; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:210, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:213, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:81, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:82, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:83, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:84; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:79, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:214, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:81, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:82, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:83, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:84; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:211, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:80, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:81, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:82, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:83, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:84; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:212, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:215, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:216, CDR1 chuỗi

nhẹ có chứa SEQ ID NO:217, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:218, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:219.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQ ID NO:84). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQ ID NO:84).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQ ID NO:84). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQ ID NO:84).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:105 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:106. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:105 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:106. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:105 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:106.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:85, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:86, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:87, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:88, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:89, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:90; (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:210, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:222, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:87, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:88, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:89, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:90; (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:85, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:223, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:87, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:88, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:89, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:90; (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:220, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:86, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:87, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:88, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:89, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:90; hoặc (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:221, CDR2 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:224, CDR3 chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:225, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:226, CDR2 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:227, và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa SEQ ID NO:228.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), và (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và

3 của vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107, và các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 của vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:107 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ có độ tương đồng trình tự ít nhất là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, hoặc khoảng 95% so với SEQ ID NO:108. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:107 và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:108. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:107 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:108.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) là scFv. Theo một số phương án, scFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:110 hoặc SEQ ID NO:111. Theo một số phương án, scFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, scFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:110 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, scFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng chứa SEQ ID NO:111 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, scFv có chứa SEQ ID NO:113. Theo một số phương án, scFv có chứa SEQ ID NO:114. Theo một số phương án, scFv có chứa SEQ ID NO:119. Theo một số phương án, scFv có chứa SEQ ID NO:229.

Sáng chế đề xuất các kháng thể mà cạnh tranh với một hoặc nhiều tác nhân liên kết được mô tả ở đây để liên kết với C3. Theo một số phương án, các kháng thể được đề xuất ở đây cạnh tranh với một hoặc nhiều tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây để liên kết với C3 người. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất ở đây liên kết với cùng epitop như một trong các kháng thể được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể được đề xuất trong bản mô tả này liên kết với epitop gối lên epitop được liên kết bởi một trong các kháng thể được mô tả ở đây. Kháng thể và mảnh liên kết kháng nguyên mà cạnh tranh hoặc liên kết với cùng epitop như các kháng thể được mô tả ở đây được mong đợi sẽ thể hiện các đặc tính chức năng tương tự.

Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 với tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 người với tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7),

CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:18 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:19. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3

người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:20 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:21 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:22 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:23 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:24 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:25.

Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa

RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72). Theo

một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQ ID NO:84). Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ* C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), và/hoặc (b) CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:91 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:92. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:93 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:94. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:95 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:96. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến

đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:97 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:98. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:99 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:100. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:101 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:102. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:103 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:104. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:105 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:106. Theo một số phương án, kháng thể cạnh tranh để liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với kháng thể tham chiếu, trong đó kháng thể tham chiếu có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa SEQ ID NO:107 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa SEQ ID NO:108.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây bao gồm kháng thể trong đó ít nhất là một hoặc nhiều vùng không đổi đã được cải biến hoặc được làm khuyết. Theo một số phương án, kháng thể có thể có chứa các cải biến đối với một hoặc nhiều vùng trong số ba vùng không đổi chuỗi nặng (CH1, CH2 hoặc CH3) và/hoặc đối với vùng không đổi chuỗi nhẹ (CL). Theo một số phương án, vùng không đổi chuỗi nặng của kháng thể đã được cải biến có chứa ít nhất là một vùng không đổi của người. Theo một số phương án, vùng không đổi chuỗi nặng của kháng thể đã được cải biến bao gồm nhiều vùng không đổi của người. Theo một số phương án, các cải biến đối với vùng không đổi bao gồm sự thêm, sự làm khuyết hoặc sự thế của một hoặc nhiều axit amin trong một hoặc nhiều vùng. Theo một số phương án, một hoặc nhiều vùng bị làm khuyết một phần hoặc toàn bộ khỏi vùng không đổi của kháng thể đã được cải biến. Theo một số phương án, toàn bộ miền CH2 đã được loại bỏ khỏi kháng thể (cấu trúc ΔCH2). Theo một số phương án, vùng không đổi bị làm khuyết được thay thế bằng đoạn đệm axit amin

ngắn mang lại một số khả năng linh hoạt phân tử thường được truyền bởi vùng không đổi không có mặt. Theo một số phương án, kháng thể đã được cải biến có chứa miền CH3 được dung hợp trực tiếp với vùng bản lề của kháng thể. Theo một số phương án, kháng thể được cải biến có chứa đoạn đệm peptit được cài xen vào giữa vùng bản lề và các miền CH2 và/hoặc CH3 đã được cải biến.

Như đã biết trong lĩnh vực này (các) vùng không đổi của kháng thể làm trung gian cho một vài chức năng của chức năng tác động và các chức năng tác động này có thể thay đổi tùy thuộc vào isotyp của kháng thể. Ví dụ, sự liên kết của thành phần C1 của bổ thể với vùng Fc của kháng thể IgG hoặc IgM (liên kết với kháng nguyên) sẽ hoạt hóa hệ thống bổ thể. Sự hoạt hóa bổ thể rất quan trọng trong quá trình opsonin hóa và dung giải các tác nhân gây bệnh tế bào. Sự hoạt hóa của bổ thể cũng kích thích đáp ứng viêm và có thể tham gia vào sự quá mẫn cảm tự miễn dịch. Ngoài ra, vùng Fc của kháng thể có thể liên kết tế bào biểu hiện thụ thể Fc (FcR). Có một số thụ thể Fc mà đặc hiệu đối với các lớp kháng thể khác nhau, bao gồm IgG (thụ thể gamma), IgE (thụ thể epsilon), IgA (thụ thể alpha) và IgM (thụ thể mu). Sự liên kết của kháng thể với các thụ thể Fc trên bề mặt tế bào kích hoạt một số đáp ứng sinh học quan trọng và đa dạng bao gồm sự nhấn chìm và sự phá hủy của các hạt được bọc bằng kháng thể, thanh thải các phức hợp miễn dịch, dung giải tế bào đích được phủ kháng thể bằng các tế bào giết (được gọi là sự gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể hoặc ADCC), giải phóng chất trung gian gây viêm, sự truyền qua nhau thai và sự kiểm soát sản xuất globulin miễn dịch.

Theo một số phương án, kháng thể có chứa vùng Fc biến thể. Trình tự axit amin của vùng Fc của IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4 của người là đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này (*ví dụ*, IgG1 người đại diện là SEQ ID NO:34). Trong một số trường hợp, các vùng Fc có các thay đổi axit amin đã được xác định trong các kháng thể tự nhiên. Theo một số phương án, vùng Fc biến thể được thiết kế với sự thế ở các vị trí axit amin cụ thể so với vùng Fc tự nhiên (*ví dụ*, SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:36, và SEQ ID NO:109).

Theo một số phương án, kháng thể được cải biến (*ví dụ*, vùng Fc đã được cải biến) mang lại chức năng tác động dược thay đổi mà, đến lượt nó, ảnh hưởng đến biên dạng sinh học của kháng thể. Ví dụ, theo một số phương án, sự làm khuyết hoặc sự làm

bất hoạt (thông qua đột biến điểm hoặc các phương tiện khác) của vùng không đổi làm giảm sự liên kết thụ thể Fc của kháng thể đã cải biến khi nó tuần hoàn. Theo một số phương án, các cải biến vùng không đổi làm tăng thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể. Theo một số phương án, các cải biến vùng không đổi làm giảm thời gian bán thải trong huyết thanh của kháng thể. Theo một số phương án, các cải biến vùng không đổi làm giảm hoặc loại bỏ ADCC và/hoặc bổ thể phụ thuộc vào độc tính tế bào (CDC) của kháng thể. Theo một số phương án, sự thế axit amin cụ thể trong vùng Fc IgG1 của người bằng các gốc IgG2 hoặc IgG4 tương ứng làm giảm chức năng tác động (*ví dụ*, ADCC và CDC) ở kháng thể đã được cải biến. Theo một số phương án, kháng thể không có một hoặc nhiều chức năng tác động (*ví dụ*, kháng thể "không có tác dụng"). Theo một số phương án, kháng thể không có hoạt tính ADCC và/hoặc không có hoạt tính CDC. Theo một số phương án, kháng thể không liên kết với thụ thể Fc và/hoặc các yếu tố bổ thể. Theo một số phương án, kháng thể không có (các) chức năng tác động. Theo một số phương án, các cải biến vùng không đổi làm tăng hoặc tăng cường ADCC và/hoặc CDC của kháng thể. Theo một số phương án, vùng không đổi được cải biến để loại bỏ liên kết đisulfua hoặc gốc oligosacarit. Theo một số phương án, vùng không đổi được cải biến để thêm/thế một hoặc nhiều axit amin để tạo ra một hoặc nhiều vị trí gắn độc tố tế bào, oligosacarit hoặc carbohyđrat.

Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3,

trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:29, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 97% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi

nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, hoặc ít nhất là 97% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 có chứa chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 và chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3, trong đó CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12), trong đó chuỗi nặng có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:27, và trong đó chuỗi nhẹ có độ tương đồng ít nhất là 80%, ít nhất là 85%, ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 97%, hoặc 100% so với trình tự nêu trong SEQ ID NO:31.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:27 và/hoặc chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:27 và chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:29 và/hoặc chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:29. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là kháng thể chứa chuỗi nặng SEQ ID NO:29 và chuỗi nhẹ SEQ ID NO:31.

Các cải biến đối với vùng không đổi của các kháng thể được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật sinh hóa hoặc thiết kế phân tử đã biết. Theo một số phương án, các biến thể kháng thể được điều chế bằng cách đưa các thay đổi nucleotit thích hợp vào ADN mã hóa, và/hoặc bằng cách tổng hợp kháng thể hoặc polypeptit mong muốn. Việc sử dụng các biến thể kháng thể này có thể phá vỡ hoạt tính hoặc chức năng của tác động được tạo ra bởi trình tự hoặc vùng cụ thể trong khi về cơ bản vẫn duy trì cấu trúc, hoạt tính liên kết và các đặc tính mong muốn khác của kháng thể đã cải biến.

Sáng chế còn đề cập đến các biến thể và dạng tương đương khác mà về cơ bản là tương đồng với các kháng thể tái tổ hợp, đơn dòng, khảm, được làm cho giống người và người, hoặc các mảnh kháng thể của chúng, được mô tả ở đây. Theo một số phương án, điều mong muốn là cải thiện ái lực liên kết của kháng thể. Theo một số phương án, điều mong muốn là điều biến các đặc tính sinh học của kháng thể, bao gồm nhưng không giới hạn ở, tính đặc hiệu, tính ổn định nhiệt, mức độ biểu hiện, (các) chức năng tác động, sự glycosyl hóa, tính sinh miễn dịch hoặc tính hòa tan. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng sự thay đổi axit amin có thể làm thay đổi các quy trình sau dịch mã của kháng thể, chẳng hạn như thay đổi số lượng hoặc vị trí của các vị trí glycosyl hóa hoặc thay đổi đặc điểm neo màng.

Các thay đổi có thể là sự thay thế, được làm khuyết hoặc cài xen một hoặc nhiều nucleotit mã hóa cho kháng thể hoặc polypeptit mà dẫn đến thay đổi trình tự axit amin so với kháng thể hoặc trình tự polypeptit tự nhiên. Theo một số phương án, sự thế axit amin là kết quả của việc thay thế một axit amin này bằng một axit amin khác có các đặc tính cấu trúc và/hoặc hóa học tương tự, chẳng hạn như thay thế lơxin bằng serin, *ví dụ,* sự thế axit amin bảo toàn. Sự cài xen hoặc sự làm khuyết có thể tùy ý nằm trong khoảng từ 1 đến 5 axit amin. Theo một số phương án, sự thế, sự làm khuyết hoặc sự cài xen bao gồm ít hơn 25 sự thế axit amin, ít hơn 20 sự thế axit amin, ít hơn 15 sự thế axit amin, ít hơn 10 sự thế axit amin, ít hơn 5 sự thế axit amin, ít hơn 4 sự thế axit amin, ít hơn 3 sự thế axit amin hoặc ít hơn 2 sự thế axit amin so với phân tử mẹ. Theo một số phương án, các thay đổi trong trình tự axit amin mà hữu ích và/hoặc có liên quan về mặt sinh học được xác

định bằng cách tạo ra sự cài xen, sự làm khuyết hoặc sự thế một cách có hệ thống trong trình tự và thử nghiệm các protein biến thể thu được về hoạt tính so với kháng thể mẹ.

Theo một số phương án, các biến thể có thể bao gồm sự thêm gốc axit amin ở đầu tận cùng amino và/hoặc carboxyl của kháng thể hoặc polypeptit. Chiều dài của các gốc axit amin bổ sung có thể nằm trong khoảng từ một gốc đến một trăm gốc hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, biến thể có chứa gốc methionyl ở đầu tận cùng N. Theo một số phương án, biến thể có chứa polypeptit/protein bổ sung, *tức là*, protein dung hợp. Theo một số phương án, biến thể được thiết kế để có thể phát hiện được và có thể bao gồm nhãn và/hoặc protein (*ví dụ*, enzym) có thể phát hiện được.

Theo một số phương án, gốc xystein không tham gia vào việc duy trì cấu hình thích hợp của kháng thể có thể được thế hoặc được làm khuyết để điều biến các đặc tính của kháng thể, ví dụ, để cải thiện tính ổn định oxy hóa và/hoặc ngăn chặn sự liên kết chéo đisulfua khác thường. Ngược lại, theo một số phương án, một hoặc nhiều gốc xystein có thể được thêm vào để tạo (các) liên kết đisulfua nhằm cải thiện độ ổn định.

Theo một số phương án, kháng thể theo sáng chế được "khử miễn dịch". Việc khử miễn dịch của các kháng thể thường gồm có việc đưa vào các đột biến axit amin cụ thể (ví dụ, thế, làm khuyết, thêm) mà dẫn đến sự loại bỏ các epitop tế bào T mà không làm giảm đáng kể ái lực liên kết hoặc các hoạt tính mong muốn khác của kháng thể.

Các kháng thể hoặc polypeptit biến thể được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm nhưng không giới hạn ở, gây đột biến định hướng vị trí, gây đột biến quét alanin và gây đột biến PCR.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây được cải biến về mặt hóa học. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 là các kháng thể kháng C3 đã được cải biến về mặt hóa học bằng cách glycosyl hóa, axetyl hóa, pegyl hóa, phosphoryl hóa, amit hóa, tạo dẫn xuất bằng các nhóm bảo vệ/phong bế đã biết, sự phân cắt phân giải protein, và/hoặc sự liên kết với phối tử tế bào hoặc protein khác. Bất kỳ sự cải biến hóa học nào cũng có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật đã biết.

Sáng chế bao gồm các tác nhân liên kết C3 được xây dựng dựa trên khung không phải globulin miễn dịch, trong đó các tác nhân này liên kết với cùng epitop hoặc về cơ bản là cùng epitop với kháng thể kháng C3 được bộc lộ ở đây. Theo một số

phương án, tác nhân liên kết không dựa trên globulin miễn dịch là tác nhân cạnh tranh với kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 thay thế có chứa protein giá đỡ. Thông thường, protein giá đỡ có thể được gán vào một trong ba nhóm dựa trên kiến trúc của khung của chúng (1) giá đỡ gồm có các xoắn α; (2) giá đỡ nhỏ với một ít cấu trúc bậc hai hoặc kiến trúc không đều của xoắn α và tấm β; và (3) giá đỡ gồm có chủ yếu là các tấm β. Protein giá đỡ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anticalin, dựa trên giá đỡ lipocalin; adnectin, dựa trên miền thứ 10 của fibronectin người loại 3; kháng thể, dựa trên miền B trong vùng liên kết Ig của protein A *Staphylococcus aureus*; darpin, dựa trên protein miền lặp lại ankyrin; fynomer, dựa trên miền SH3 của Fyn protein kinaza của người; affitin, dựa trên Sac7d từ *Sulfolobus acidocaldarius*; affilin, dựa trên γ-B-crystallin người hoặc ubiquitin người; avimer, dựa trên miền A của protein thụ thể màng; knottin (xystein knot miniprotein), dựa trên nếp gấp protein sợi β đối song song có 30 axit amin ổn định; và giá đỡ chất ức chế miền Kunitz, dựa trên cấu trúc chứa ba liên kết đisulfua và ba vòng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ được trình bày trong Bảng 1. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); và/hoặc (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3D8. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và

CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 3G8. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 15C12. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 27A8. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 28C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 38F5. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62B11. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 62F2. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 có chứa protein giá đỡ được thiết kế di truyền có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ từ kháng thể 63A3.

Nhìn chung, sự tương tác kháng nguyên-kháng thể là không cộng hóa trị và có thể đảo ngược, được tạo thành bởi sự kết hợp của liên kết hyđro, tương tác kỵ nước, lực tĩnh điện và van der Waals. Khi mô tả độ mạnh của phức hợp kháng nguyên-kháng thể, các thuật ngữ ái lực và/hoặc ái tính thường được sử dụng như đã đề cập. Sự liên kết của kháng thể với kháng nguyên của nó là quy trình có thể đảo ngược và ái lực của sự liên kết này thường được báo cáo dưới dạng hằng số phân ly cân bằng (K_D). K_D là tỷ lệ giữa tốc độ phân ly kháng thể ($k_{tắt}$) (nó phân ly nhanh như thế nào khỏi kháng nguyên của nó) với tốc độ kết hợp kháng thể ($k_{bật}$) (nó kết hợp nhanh như thế nào với kháng nguyên của nó). Theo một số phương án, giá trị K_D được xác định bằng cách đo các tốc độ $k_{bật}$ và $k_{tắt}$ của sự tương tác kháng thể/kháng nguyên cụ thể và sau đó sử dụng tỷ lệ của các giá trị này để tính giá trị K_D. Giá trị K_D có thể được sử dụng để đánh giá và xếp hạng thứ tự độ mạnh của các tương tác kháng thể/kháng nguyên riêng lẻ. K_D của kháng thể càng thấp thì ái lực của kháng thể với đích của nó càng cao. Theo một số phương án, ái lực được đo

bằng công nghệ SPR trong hệ thống Biacore. Ái tính mang lại số đo của độ mạnh tổng thể của phức hợp kháng thể-kháng nguyên. Nó phụ thuộc vào ba thông số chính: (i) ái lực của kháng thể đối với đích, (ii) hóa trị của cả kháng thể và kháng nguyên, và (iii) sự sắp xếp cấu trúc của các phần tương tác.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết C3 (*ví dụ*, C3 người) với hằng số phân ly (K_D) bằng khoảng 1 μM hoặc nhỏ hơn, khoảng 100 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 40 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 10 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 1 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 0,1 nM hoặc nhỏ hơn, 50 pM hoặc nhỏ hơn, 10 pM hoặc nhỏ hơn, hoặc 1 pM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 20 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 10 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 1 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 0,5 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 0,1 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 50 pM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 25 pM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 10 pM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người) với K_D bằng khoảng 1 pM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, hằng số phân ly của tác nhân liên kết (*ví dụ*, kháng thể) đối với C3 là hằng số phân ly được xác định bằng cách sử dụng protein C3 được cố định trên chip Biacore và tác nhân liên kết chảy qua chip. Theo một số phương án, hằng số phân ly của tác nhân liên kết (*ví dụ*, kháng thể) đối với C3 là hằng số phân ly được xác định bằng cách sử dụng tác nhân liên kết được bắt giữ bởi kháng thể kháng IgG người trên chip Biacore và C3 hòa tan chảy qua chip.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết C3 (*ví dụ*, C3 người) với nồng độ hữu hiệu nửa tối đa (EC50) bằng khoảng 1 μM hoặc nhỏ hơn, khoảng 100 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 40 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 nM hoặc nhỏ

hơn, khoảng 10 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 1 nM hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 0,1 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết với C3 người với EC50 bằng khoảng 1 μM hoặc nhỏ hơn, khoảng 100 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 40 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 10 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 1 nM hoặc nhỏ hơn, hoặc khoảng 0,1 nM hoặc nhỏ hơn. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 liên kết C3 cyno và/hoặc C3 người với EC50 bằng khoảng 40 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 20 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 10 nM hoặc nhỏ hơn, khoảng 1 nM hoặc nhỏ hơn hoặc khoảng 0,1 nM hoặc nhỏ hơn.

Các tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây có thể được sản xuất bằng bất kỳ phương pháp thích hợp nào đã biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm từ phương pháp tổng hợp protein trực tiếp đến xây dựng trình tự ADN mã hóa cho trình tự polypeptit và biểu hiện các trình tự đó trong vật chủ thích hợp. Theo một số phương án, trình tự ADN được xây dựng bằng công nghệ tái tổ hợp bằng cách phân lập hoặc tổng hợp trình tự ADN mã hóa cho protein kiểu dại được quan tâm. Một cách tùy ý, trình tự này có thể được gây đột biến bằng cách gây đột biến đặc hiệu vị trí để tạo ra các biến thể chức năng của chúng. Theo một số phương án, trình tự ADN mã hóa cho polypeptit được quan tâm được xây dựng bằng cách tổng hợp hóa học sử dụng bộ tổng hợp oligonucleotit. Oligonucleotit có thể được thiết kế dựa trên trình tự axit amin của polypeptit mong muốn và chọn lọc các bộ ba mã hóa mà được ưa thích trong tế bào chủ trong đó polypeptit tái tổ hợp được quan tâm sẽ được sản xuất. Các phương pháp tiêu chuẩn có thể được áp dụng để tổng hợp trình tự polynucleotit mã hóa cho polypeptit được phân lập được quan tâm. Ví dụ, trình tự axit amin hoàn chỉnh có thể được sử dụng để tạo cấu trúc gen được dịch mã ngược trở lại. Hơn nữa, oligome ADN chứa trình tự nucleotit mã hóa cho polypeptit được phân lập cụ thể có thể được tổng hợp. Ví dụ, một vài oligonucleotit nhỏ mã hóa cho các phần của polypeptit mong muốn có thể được tổng hợp và sau đó được nối. Các oligonucleotit riêng lẻ thường chứa phần nhô ra 5′ hoặc 3′ để lắp ráp bổ sung.

Sau khi được lắp ráp (bằng cách tổng hợp, gây đột biến định hướng vị trí hoặc phương pháp khác), trình tự polynucleotit mã hóa cho polypeptit cụ thể được quan tâm có thể được cài xen vào vectơ biểu hiện và liên kết có điều khiển với trình tự điều khiển

biểu hiện thích hợp để biểu hiện protein trong vật chủ mong muốn. Sự lắp ráp thích hợp có thể được xác nhận bằng cách xác định trình tự nucleotit, lập bản đồ enzym giới hạn, và/hoặc sự biểu hiện của polypeptit có hoạt tính sinh học trong vật chủ thích hợp. Như đã biết trong lĩnh vực này, để thu được mức độ biểu hiện cao của gen đã được chuyển nạp trong vật chủ, gen này phải được liên kết có điều khiển với các trình tự điều khiển biểu hiện phiên mã và dịch mã mà có chức năng trong vật chủ biểu hiện đã chọn.

Theo một số phương án, vectơ biểu hiện tái tổ hợp được sử dụng để khuếch đại và biểu hiện ADN mã hóa cho kháng thể, hoặc các mảnh của chúng, chống lại C3 người. Ví dụ, vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể là cấu trúc ADN có thể sao chép mà có các mảnh ADN tổng hợp hoặc có nguồn gốc từ cADN mã hóa cho chuỗi polypeptit của tác nhân liên kết C3, chẳng hạn như kháng thể kháng C3, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, được liên kết có điều khiển với các yếu tố điều hòa phiên mã và/hoặc dịch mã có nguồn gốc từ gen của động vật có vú, vi sinh vật, virut hoặc côn trùng. Đơn vị phiên mã thường có chứa tập hợp của (1) thành phần hoặc các thành phần di truyền có vai trò điều hòa trong biểu hiện gen, ví dụ, vùng khởi động hoặc vùng tăng cường phiên mã, (2) trình tự cấu trúc hoặc mã hóa mà được phiên mã thành mARN và được dịch mã thành protein, và (3) trình tự mở đầu và kết thúc phiên mã và dịch mã thích hợp. Các yếu tố điều hòa có thể bao gồm trình tự điều khiển để điều khiển sự phiên mã. Khả năng sao chép trong vật chủ, thường được mang lại bởi điểm mở đầu sao chép và gen chọn lọc để tạo điều kiện thuận lợi cho sự nhận biết các thể biến nạp cũng có thể được kết hợp thêm. Các vùng ADN được "liên kết có điều khiển" khi chúng có liên quan về mặt chức năng với nhau. Ví dụ, ADN của trình tự tín hiệu (trình tự dẫn tiết) được liên kết chức năng với ADN của polypeptit nếu nó được biểu hiện ở dạng tiền chất mà tham gia vào quá trình tiết polypeptit này; vùng khởi động được liên kết có điều kiện với trình tự mã hóa nếu nó điều khiển sự phiên mã của trình tự này; hoặc vị trí liên kết ribosom được liên kết có điều khiển với trình tự mã hóa nếu nó được định vị để cho phép sự dịch mã. Theo một số phương án, các thành cấu trúc dự định để sử dụng trong hệ thống biểu hiện nấm men bao gồm trình tự dẫn đầu cho phép sự tiết ngoại bào của protein đã được dịch mã bởi tế bào chủ. Theo một số phương án, trong các trường hợp mà protein tái tổ hợp được biểu hiện mà không có trình tự dẫn đầu hoặc trình tự vận chuyển, thì polypeptit có thể bao gồm

gốc methionin ở đầu tận cùng N. Gốc này sau đó có thể tùy ý được phân tách khỏi protein tái tổ hợp đã biểu hiện để tạo ra sản phẩm cuối cùng.

Việc lựa chọn trình tự điều khiển biểu hiện và vectơ biểu thức thường phụ thuộc vào sự lựa chọn vật chủ. Một phạm vi rộng của các tổ hợp vật chủ/vectơ biểu hiện có thể được sử dụng. Các vectơ biểu hiện hữu dụng đối với vật chủ nhân chuẩn bao gồm, ví dụ, vectơ có chứa trình tự điều khiển biểu hiện từ SV40, virut u nhú ở bò, ađenovirut và cytomegalovirut. Các vectơ biểu hiện hữu dụng đối với vật chủ vi khuẩn bao gồm các plasmit vi khuẩn đã biết, chẳng hạn như plasmit từ *E. coli*, bao gồm pCR1, pBR322, pMB9 và các dẫn xuất của chúng, và các plasmit có phạm vi vật chủ rộng hơn, chẳng hạn như M13 và các phagơ ADN sợi đơn dạng sợi khác.

Tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) theo sáng chế có thể được biểu hiện từ một hoặc nhiều vectơ. Ví dụ, theo một số phương án, polypeptit chuỗi nặng được biểu hiện bằng một vectơ và polypeptit chuỗi nhẹ được biểu hiện bằng vectơ thứ hai. Theo một số phương án, polypeptit chuỗi nặng và polypeptit chuỗi nhẹ được biểu hiện bằng một vectơ.

Các tế bào vật chủ thích hợp để biểu hiện tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) hoặc protein C3 hoặc mảnh của chúng để sử dụng làm kháng nguyên hoặc chất sinh miễn dịch bao gồm tế bào nhân sơ, tế bào nấm men, tế bào côn trùng hoặc tế bào nhân chuẩn bậc cao chịu sự điều khiển của các vùng khởi động thích hợp. Sinh vật nhân sơ bao gồm các sinh vật gram âm hoặc gram dương, ví dụ như *E. coli* hoặc *Bacillus*. Tế bào nhân chuẩn bậc cao bao gồm các dòng tế bào đã thiết lập có nguồn gốc từ động vật có vú như được mô tả ở đây. Hệ thống dịch mã không có tế bào cũng có thể được sử dụng. Các vectơ tách dòng và biểu hiện thích hợp để sử dụng với vật chủ tế bào vi khuẩn, nấm, nấm men và động vật có vú, cũng như các phương pháp sản xuất protein, bao gồm sản xuất kháng thể đã được biết rõ trong lĩnh vực này.

Các hệ thống nuôi cấy động vật có vú khác nhau có thể được sử dụng để biểu hiện các polypeptit tái tổ hợp. Sự biểu hiện của các protein tái tổ hợp trong tế bào động vật có vú có thể là điều mong muốn vì các protein này thường được cuộn gập một cách chính xác, được biến đổi một cách thích hợp và có chức năng sinh học. Ví dụ về các dòng tế bào chủ động vật có vú thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dòng tế

bào COS-7 (có nguồn gốc từ thận khỉ), L-929 (có nguồn gốc từ nguyên bào sợi chuột nhắt), C127 (có nguồn gốc từ khối u vú chuột nhắt), 3T3 (có nguồn gốc từ nguyên bào sợi chuột nhắt), CHO (có nguồn gốc từ buồng trứng chuột túi má Trung Quốc), HeLa (có nguồn gốc từ ung thư cổ tử cung người), BHK (có nguồn gốc từ nguyên bào sợi thận chuột đồng), HEK-293 (có nguồn gốc từ thận phôi người) và các biến thể của chúng. Các vectơ biểu hiện của động vật có vú có thể có chứa các thành phần không được phiên mã như điểm mở đầu sao chép, vùng khởi động và vùng tăng cường phù hợp được liên kết với gen cần biểu hiện và các trình tự không phiên mã kẹp hai bên 5′ hoặc 3′ khác và các trình tự không được dịch mã 5′ hoặc 3′, chẳng hạn như các vị trí liên kết ribosom cần thiết, vị trí polyađenyl hóa, các vị trí cho và nhận ghép nối, và các trình tự kết thúc phiên mã.

Sự biểu hiện của các protein tái tổ hợp trong hệ thống nuôi cấy tế bào côn trùng (*ví dụ*, baculovirut) cũng mang lại phương pháp mạnh mẽ để sản xuất các protein cuộn gập đúng và có chức năng sinh học. Các hệ thống baculovirut để sản xuất các protein dị loại trong tế bào côn trùng đã được biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Do đó, sáng chế đề xuất các tế bào chứa tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể mà liên kết với C3 người. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể mà liên kết với C3 cyno. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể mà liên kết với C3 người và C3 cyno. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 38G10. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 38G10, được gọi là Hz38G10. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất biến thể của Hz38G10, ví dụ, Hz38G10(G56A), Hz38G10(G56T), Hz38G10(N55E) hoặc Hz38G10(N55Q). Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản scFv của kháng thể Hz38G10, được gọi là dsscFv Hz38G10. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản scFv của kháng thể Hz38G10(G56A), được gọi là dsscFv Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, các tế

bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 3D8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 3D8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 3G8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 3G8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu 15C12. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 15C12. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 27A8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 27A8. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu 28C3. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 28C3. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu 38F5. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 38F5. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu 62B11. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 62B11. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 62F2. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 62F2. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất kháng thể được ký hiệu là 63A3. Theo một số phương án, các tế bào này sản xuất phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 63A3. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào nhân sơ (*ví dụ, E. coli*). Theo một số phương án, tế bào này là tế bào nhân chuẩn. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào này là tế bào lai.

Protein được sản xuất bởi tế bào chủ có thể được tinh chế theo bất kỳ phương pháp thích hợp nào. Các phương pháp tiêu chuẩn bao gồm sắc ký (*ví dụ*, sắc ký cột trao đổi ion, ái lực và theo kích thước), ly tâm, độ hòa tan vi sai hoặc bằng bất kỳ kỹ thuật tiêu chuẩn nào khác để tinh chế protein. Các đuôi ái lực như hexa-histiđin (SEQ ID NO:231), miền liên kết maltoza, trình tự vỏ bọc cúm, và glutathion-S-transferaza có thể được gắn vào protein để cho phép tinh chế dễ dàng bằng cách cho đi qua cột ái lực thích hợp. Sắc ký ái lực được sử dụng để tinh chế các globulin miễn dịch có thể bao gồm sắc ký Protein A, Protein G và Protein L. Các protein đã được phân lập có thể được xác định

đặc điểm về mặt vật lý bằng cách sử dụng các kỹ thuật như phân giải protein, sắc ký loại trừ kích thước (SEC), phép đo khối phổ (MS), cộng hưởng từ nhân (NMR), tập trung đẳng điện (IEF), sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) và tinh thể học tia X. Độ tinh khiết của các protein được phân lập có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở, SDS-PAGE, SEC, điện di trên gel mao dẫn, IEF và tập trung đẳng điện mao dẫn (cIEF).

Theo một số phương án, dịch nổi bề mặt từ hệ thống biểu hiện mà tiết ra protein tái tổ hợp vào môi trường nuôi cấy trước hết được cô bằng cách sử dụng thiết bị lọc cô protein sẵn có trên thị trường, ví dụ, thiết bị siêu lọc Amicon® hoặc Millipore Pellicon®. Sau bước cô, chất cô đặc có thể được cho vào nền tinh chế thích hợp. Theo một số phương án, nhựa trao đổi anion được sử dụng, ví dụ, chất nền hoặc cơ chất có nhóm đietylaminoetyl (DEAE) treo. Chất nền có thể là acrylamit, agaroza, đextran, xenluloza, hoặc các loại khác thường được sử dụng trong tinh chế protein. Theo một số phương án, bước trao đổi cation được sử dụng. Các chất trao đổi cation thích hợp bao gồm các chất nền không hòa tan khác nhau bao gồm các nhóm sulfopropyl hoặc cacboxymetyl. Theo một số phương án, môi trường hyđroxyapatit được sử dụng, bao gồm nhưng không giới hạn ở, hyđroxyapatit gốm (CHT). Theo một số phương án, một hoặc nhiều bước HPLC pha đảo sử dụng môi trường RP-HPLC kỵ nước, *ví dụ*, silicagel có metyl treo hoặc các nhóm béo khác, được sử dụng để tinh chế thêm protein tái tổ hợp. Theo một số phương án, sắc ký tương tác kỵ nước (HIC) được sử dụng để tách các protein tái tổ hợp dựa trên tính kỵ nước của chúng. HIC là một kỹ thuật tách hữu ích để tinh chế protein trong khi vẫn duy trì hoạt tính sinh học do việc sử dụng các điều kiện và chất nền mà hoạt động trong điều kiện ít làm biến tính hơn so với một số kỹ thuật khác. Một số hoặc tất cả các bước tinh chế nêu trên, với nhiều cách kết hợp khác nhau, có thể được sử dụng để tạo ra protein tái tổ hợp đồng nhất.

Các kháng thể kháng C3 theo sáng chế có thể được phân tích về các tính chất vật lý/hóa học và/hoặc các hoạt tính sinh học bằng các thử nghiệm khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 được kiểm tra về khả năng liên kết với C3 (*ví dụ*, C3 người và/hoặc C3 cyno). Các thử nghiệm liên kết bao gồm,

nhưng không giới hạn ở, SPR (*ví dụ*, Biacore), ELISA và FACS. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 được thử nghiệm về khả năng ức chế, làm giảm hoặc phong bế hoạt tính bổ thể và/hoặc C3. Các thử nghiệm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thử nghiệm tan máu và thử nghiệm giải phóng C3a. Ngoài ra, các kháng thể có thể được đánh giá về tính hòa tan, độ ổn định, tính ổn định nhiệt, độ nhớt, mức độ biểu hiện, chất lượng biểu hiện, và/hoặc hiệu quả tinh chế.

Theo một số phương án, các kháng thể đơn dòng được tạo ra chống lại C3 được nhóm lại dựa trên epitop mà mỗi kháng thể riêng lẻ nhận ra, quy trình được gọi là "phân nhóm epitop". Thông thường, các kháng thể được thử nghiệm theo cách tổ hợp theo cặp và các kháng thể cạnh tranh với nhau được nhóm lại với nhau vào các nhóm. Ví dụ, trong thử nghiệm phân nhóm trộn sơ bộ, kháng thể thứ nhất được cố định trên bề mặt và dung dịch đã trộn sơ bộ của kháng thể thứ hai và kháng nguyên được cho chảy qua kháng thể thứ nhất đã được cố định. Nối tiếp nhau, kháng nguyên được cố định trên bề mặt và hai kháng thể được cho chảy qua kháng nguyên đã được cố định và cạnh tranh để liên kết. Bằng cách sử dụng các kỹ thuật này, các kháng thể mà phong bế kháng thể khác có thể được xác định. Biên dạng phong bế cạnh tranh được tạo ra cho mỗi kháng thể tương quan với các kháng thể khác. Kết quả phong bế xác định mỗi kháng thể được đặt vào nhóm nào. Trong lĩnh vực này đã biết đến các phương pháp thông lượng cao để phân nhóm epitop và cho phép sàng lọc và xác định đặc điểm của một số lượng lớn các kháng thể trong khoảng thời gian ngắn. Các kháng thể mà liên kết với các epitop tương tự thường có chung các chức năng và/hoặc khả năng tương tự. Ngược lại, các kháng thể mà liên kết với các epitop khác nhau có thể có các hoạt tính chức năng khác nhau.

Việc lập bản đồ epitop là quy trình xác định vị trí liên kết, hoặc epitop trên protein/kháng nguyên đích nơi mà kháng thể (hoặc tác nhân liên kết khác) liên kết với. Nhiều phương pháp được biết đến trong lĩnh vực để lập bản đồ các epitop trên các protein đích. Các phương pháp này bao gồm gây đột biến, bao gồm nhưng không giới hạn ở, gây đột biến bằng súng bắn, gây đột biến định hướng vị trí và quét alanin; quét miền hoặc mảnh, quét peptit (*ví dụ*, công nghệ Pepscan); phương pháp hiển thị (*ví dụ*, hiển thị phagơ, hiển thị vi sinh vật, và hiển thị ribosom/mARN); phương pháp gồm có sự

phân giải protein và phép đo phổ khối; và xác định cấu trúc (*ví dụ*, tinh thể học tia X và NMR).

Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 đã tinh chế được xác định đặc điểm bằng các thử nghiệm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xác định trình tự đầu tận cùng N, phân tích axit amin, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC), phép đo phổ khối, sắc ký trao đổi ion và phân cắt bằng papain.

Theo một số phương án, các thử nghiệm được đề xuất để xác định các kháng thể kháng C3 mà ảnh hưởng đến hoạt tính C3. Theo một số phương án, thử nghiệm tan máu được sử dụng để đánh giá hoạt tính chức năng của hệ thống bổ thể. Các thử nghiệm tan máu đã được cải biến trong nhiều năm để đánh giá hoạt tính của các con đường bổ thể khác nhau và/hoặc các thành phần bổ thể riêng lẻ của dòng. Theo một số phương án, thử nghiệm tan máu được sử dụng để đánh giá hoạt tính của con đường thay thế. Theo một số phương án, thử nghiệm tan máu được sử dụng để đánh giá hoạt tính của con đường cổ điển.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa C3 của con đường thay thế. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa của con đường thay thế, trong đó sự ức chế được đánh giá bằng thử nghiệm tan máu. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường thay thế ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 90%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, phần trăm ức chế được sử dụng để tính IC_{50} (nồng độ ức chế nửa tối đa) đối với tác nhân liên kết C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường thay thế là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10, kháng thể Hz38G10(G56A), kháng thể Hz38G10(G56T), kháng thể Hz38G10(N55E), kháng thể Hz38G10(N55Q), kháng thể 3D8, kháng thể 3G8, kháng thể 15C12, kháng thể 27A8, kháng thể 28C3, kháng thể 38F5, kháng thể 62B11, kháng thể 62F2, hoặc kháng thể 63A3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường thay thế là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10 hoặc kháng thể Hz38G10(G56A).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường thay thế là dsscFv Hz38G10, hoặc dsscFv Hz38G10(G56A).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa C3 của con đường cổ điển. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa theo con đường cổ điển, trong đó sự ức chế được đánh giá bằng thử nghiệm tan máu. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 90%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa theo con đường cổ điển là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10, kháng thể Hz38G10(G56A), kháng thể Hz38G10(G56T), kháng thể Hz38G10(N55E), kháng thể Hz38G10(N55Q), kháng thể 3D8, kháng thể 3G8, kháng thể 15C12, kháng thể 27A8, kháng thể 28C3, kháng thể 38F5, kháng thể 62B11, kháng thể 62F2, hoặc kháng thể 63A3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa theo con đường cổ điển là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10, hoặc kháng thể Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển là dsscFv Hz38G10, hoặc dsscFv Hz38G10(G56A).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa C3 theo con đường cổ điển và thay thế. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) liên kết với C3 và ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển và con đường thay thế, trong đó sự ức chế được đánh giá bằng thử nghiệm tan máu. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển và con đường thay thế bằng ít nhất là khoảng 10%, ít nhất là khoảng 20%, ít nhất là khoảng 30%, ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 90%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển và thay thế là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10, kháng thể Hz38G10(G56A), kháng thể Hz38G10(G56T), kháng thể Hz38G10(N55E), kháng thể Hz38G10(N55Q), kháng thể 3D8, kháng thể 3G8, kháng thể 15C12, kháng thể 27A8, kháng thể 28C3, kháng thể 38F5, kháng thể 62B11,

kháng thể 62F2 hoặc kháng thể 63A3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển và con đường thay thế là kháng thể 38G10, kháng thể Hz38G10, hoặc kháng thể Hz38G10(G56A). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 ức chế sự hoạt hóa của con đường cổ điển và thay thế là dsscFv Hz38G10, hoặc dsscFv Hz38G10(G56A).

Theo một số phương án, thử nghiệm hóa miễn dịch để xác định sự có mặt và/hoặc lượng của các thành phần riêng lẻ (*ví dụ*, C3a) được sử dụng để đánh giá dòng bổ thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ,* kháng thể) được mô tả ở đây liên kết với C3 và ức chế sự giải phóng C3a.

Sáng chế cũng đề xuất các thể liên hợp chứa kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, kháng thể được gắn vào phân tử thứ hai. Theo một số phương án, kháng thể được liên hợp với tác nhân hoặc gốc gây độc tế bào. Theo một số phương án, kháng thể được liên hợp với tác nhân gây độc tế bào để tạo thành ADC (thể liên hợp thuốc-kháng thể). Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là tác nhân hóa trị liệu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metotrexat, adriamycin/doxorubicin, melphalan, mitomycin C, chlorambucil, duocarmycin, daunorubicin, pyrrolobenzodiazepin (PBD), hoặc các tác nhân xen kẽ khác. Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là chất ức chế vi ống bao gồm, nhưng không giới hạn ở, auristatin, maytansinoit (*ví dụ*, DM1 và DM4), và tubulysin. Theo một số phương án, tác nhân gây độc tế bào là độc tố có hoạt tính enzym có nguồn gốc từ vi khuẩn, nấm, thực vật, hoặc động vật, hoặc mảnh của chúng, bao gồm nhưng không giới hạn ở chuỗi độc tố bạch hầu A, mảnh không có hoạt tính liên kết của độc tố bạch hầu, chuỗi ngoại độc tố A, chuỗi ricin A, chuỗi abrin A, chuỗi modeccin A, alpha-sarcin, các protein *Aleurites fordii*, các protein dianthin, các protein *Phytolaca americana* (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế *Momordica charantia*, curcin, crotin, chất ức chế *Sapaonaria officinalis*, gelonin, mitogellin, restrictocin, phenomycin, enomycin, và các tricothecene. Theo một số phương án, kháng thể được liên hợp với một hoặc nhiều độc tố phân tử nhỏ, chẳng hạn như calicheamicin, maytansinoit, trichothene và CC1065. Có thể sử dụng dẫn xuất của bất kỳ một trong những chất độc này miễn là dẫn xuất đó vẫn giữ được hoạt tính gây độc tế bào của phân tử mẹ.

Các thể liên hợp có chứa kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Theo một số phương án, các thể liên hợp được tạo ra bằng cách sử dụng nhiều tác nhân ghép nối protein hai chức năng như N-sucxinimiđyl-3-(2-pyriđyiđithiol) propionat (SPDP), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức năng của imiđoeste (chẳng hạn như đimetyl ađipimiđat HCl), este hoạt tính (chẳng hạn như đisucxinimiđyl suberat), alđehyt (chẳng hạn như glutaralđehyt), hợp chất bis-aziđo (chẳng hạn như bis(p-aziđobenzoyl) hexanđiamin), dẫn xuất bis-điazoni (chẳng hạn như bis-(p-điazonibenzoyl)-etylenđiamin), điisoxyanat (chẳng hạn như toluen 2,6-điisoxyanat), và hợp chất flo có hoạt tính bis (chẳng hạn như 1,5-điflo-2,4-đinitrobenzen).

Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây được liên hợp với chất hoặc phân tử có thể phát hiện được mà cho phép sử dụng kháng thể để chẩn đoán và/hoặc phát hiện. Chất có thể phát hiện được có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở, enzym, chẳng hạn như peroxiđaza củ cải ngựa, phosphataza kiềm, beta-galactosiđaza và axetylcholinsteraza; nhóm phụ gia, chẳng hạn như biotin và (các) flavin; nguyên liệu huỳnh quang, chẳng hạn như umbelliferon, fluorescein, fluorescein isothioxyanat (FITC), rhođamin, tetrametylrhođamin isothioxyanat (TRITC), điclotriazinylamin fluorescein, đansyl clorua, xyanin (Cy3) và phycoerythrin; nguyên liệu phát quang sinh học, chẳng hạn như luxiferaza; nguyên liệu phóng xạ, chẳng hạn như ^{212}Bi, ^{14}C, ^{57}Co, ^{51}Cr, ^{67}Cu, ^{18}F, ^{68}Ga, ^{67}Ga, ^{153}Gd, ^{159}Gd, ^{68}Ge, ^{3}H, ^{166}Ho, ^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I, ^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, ^{111}In, ^{140}La, ^{177}Lu, ^{54}Mn, ^{99}Mo, ^{32}P, ^{103}Pd, ^{149}Pm, ^{142}Pr, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{35}S, ^{47}Sc, ^{75}Se, ^{153}Sm, ^{113}Sn, ^{117}Sn, ^{85}Sr, ^{99m}Tc, ^{201}Ti, ^{133}Xe, ^{90}Y, ^{69}Yb, ^{175}Yb, ^{65}Zn; kim loại phát positron; và các ion kim loại có từ tính.

Kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây cũng có thể được liên hợp với kháng thể thứ hai để tạo thành thể liên hợp khác loại kháng thể.

Kháng thể kháng C3 như được mô tả ở đây có thể được gắn vào giá đỡ rắn. Các giá đỡ rắn này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thủy tinh, xenluloza, polyacrylamit, ni lông, polystyren, polyvinyl clorua hoặc polypropylen. Theo một số phương án, kháng thể kháng C3 đã được cố định được sử dụng trong thử nghiệm miễn dịch. Theo một số

phương án, kháng thể kháng C3 đã được cố định được sử dụng để tinh chế kháng nguyên đích.

III Polynucleotit

Theo một số phương án, sáng chế bao gồm polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit (tức là tác nhân liên kết C3) được mô tả ở đây. Thuật ngữ "polynucleotit mã hóa cho polypeptit" bao hàm polynucleotit chỉ bao gồm các trình tự mã hóa cho polypeptit cũng như là polynucleotit bao gồm các trình tự mã hóa và/hoặc không mã hóa bổ sung. Các polynucleotit theo sáng chế có thể ở dạng ARN hoặc ở dạng ADN. ADN bao gồm cADN, ADN hệ gen và ADN tổng hợp; và có thể là sợi đôi hoặc sợi đơn, và nếu là sợi đơn thì có thể là sợi mã hóa hoặc sợi không mã hóa (đối nghĩa).

Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit (*ví dụ* trình tự nucleotit) mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:18-31, 91-108, 110-114, 119 và 229. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:26. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:28. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:29. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:30. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:113. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:114. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:119. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa cho polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:229. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit (*ví dụ*, trình tự nucleotit) mã hóa cho polypeptit chứa

nhiều hơn trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:18-31, 91-108 và 110-112. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa (i) là polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:27 và (ii) polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa (i) là polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:29 và (ii) polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:31. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa (i) là polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:110 và (ii) polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit mã hóa (i) là polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:111 và (ii) polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112.

Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit tương đồng ít nhất là khoảng 80%, tương đồng ít nhất là khoảng 85%, tương đồng ít nhất là khoảng 90%, tương đồng ít nhất là khoảng 95% và theo một số phương án, tương đồng ít nhất là khoảng 96%, 97%, 98%, hoặc 99% với polynucleotit mã hóa cho trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO:18-31, 91-108, 110-114, 119, và 229. Cũng được đề xuất là polynucleotit có chứa polynucleotit mà lai hóa với polynucleotit mã hóa cho trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:18-31, 91-108, 110-114, 119, và 229. Theo một số phương án, sự lai hóa là ở trong các điều kiện có độ nghiêm ngặt cao như đã biết đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit mã hóa cho trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có: các SEQ ID NO:26-31. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit mã hóa cho trình tự axit amin SEQ ID NO:26 hoặc SEQ ID NO:27. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit mã hóa cho trình tự axit amin SEQ ID NO:28 hoặc SEQ ID NO:29. Theo một số phương án, polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit mã hóa cho trình tự axit amin SEQ ID NO:30 hoặc SEQ ID NO:31.

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong các SEQ ID

NO:18, 20, 21, 22, 23 hoặc 24. Theo các phương án nhất định, (a) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); (b) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); (c) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); (d) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); (e) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9); hoặc (f) CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:19 hoặc 25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO:42), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR nặng 1, 2 và 3 của trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), và CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), và CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:97. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), và CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:99. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), và CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:101. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), và CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), và CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQID NO:84).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nặng chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), và CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87). Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo các phương án nhất định, polynucleotit mã hóa cho dsscFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:110 hoặc SEQ ID NO:111, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:112. Theo các phương án nhất định, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:113 hoặc SEQ ID NO:114.

Theo một số phương án, polynucleotit có chứa trình tự mã hóa cho polypeptit (*ví dụ*, kháng thể) được dung hợp trong cùng một khung đọc với polynucleotit hỗ trợ sự biểu hiện và sự tiết của polypeptit từ tế bào chủ (*ví dụ*, trình tự dẫn đầu mà có chức năng như trình tự tiết để kiểm soát sự vận chuyển của polypeptit). Polypeptit có thể có trình tự dẫn đầu được phân cắt bởi tế bào chủ để tạo thành dạng polypeptit "trưởng thành".

Theo một số phương án, polynucleotit có chứa trình tự mã hóa cho polypeptit (*ví dụ*, kháng thể) được dung hợp trong cùng một khung đọc với trình tự chỉ thị hoặc đuôi. Ví dụ, theo một số phương án, trình tự chỉ thị là đuôi hexa-histiđin (SEQ ID NO:231) (đuôi HIS) mà cho phép tinh chế hiệu quả polypeptit được dung hợp với chỉ thị. Theo một số phương án, trình tự chỉ thị là đuôi hemagglutinin (HA) có nguồn gốc từ protein hemagglutinin cúm khi vật chủ động vật có vú (*ví dụ*, tế bào COS-7) được sử dụng. Theo một số phương án, trình tự chỉ thị là đuôi FLAG™. Theo một số phương án, chỉ thị có thể được sử dụng kết hợp với các chỉ thị hoặc đuôi khác.

Sáng chế cũng đề xuất các biến thể của polynucleotit được mô tả ở đây, trong đó biến thể này mã hóa cho, ví dụ, các mảnh, các chất tương tự, và/hoặc các dẫn xuất của polypeptit. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất polynucleotit có chứa polynucleotit có trình tự nucleotit tương đồng ít nhất là khoảng 80%, tương đồng ít nhất là khoảng 85%, tương đồng ít nhất là khoảng 90%, tương đồng ít nhất là khoảng 95% và theo một số phương án, tương đồng ít nhất là khoảng 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự polynucleotit mã hóa cho polypeptit được mô tả ở đây.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "polynucleotit có trình tự nucleotit tương đồng ít nhất là khoảng 95% với trình tự polynucleotit" được dự định có nghĩa là trình tự nucleotit của polynucleotit này tương đồng với trình tự tham chiếu ngoại trừ việc trình tự polynucleotit có thể bao gồm lên đến năm đột biến điểm trên mỗi 100 nucleotit của trình tự nucleotit tham chiếu. Nói cách khác, để thu được polynucleotit có trình tự nucleotit tương đồng ít nhất là 95% với trình tự nucleotit tham chiếu, lên đến 5% của các nucleotit trong trình tự tham chiếu có thể bị làm khuyết hoặc được thế bằng nucleotit khác, hoặc một số lượng nucleotit lên đến 5% của tổng số nucleotit trong trình tự tham chiếu có thể được cài xen vào trình tự tham chiếu. Các đột biến này của trình tự tham chiếu có thể xảy ra ở vị trí đầu tận cùng 5′ hoặc 3′ của trình tự nucleotit tham chiếu hoặc bất kỳ nơi nào giữa các vị trí đầu tận cùng đó, được xen kẽ riêng lẻ giữa các nucleotit trong trình tự tham chiếu hoặc trong một hoặc nhiều nhóm liền kề trong trình tự tham chiếu.

Các biến thể polynucleotit có thể chứa các thay đổi trong vùng mã hóa, vùng không mã hóa hoặc cả hai. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit có chứa các thay đổi mà tạo ra sự thế, sự thêm hoặc sự làm khuyết câm, mà không làm thay đổi các

đặc tính hoặc hoạt tính của polypeptit được mã hóa. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit có chứa sự thế câm mà không dẫn đến sự thay đổi trình tự axit amin của polypeptit (do sự thoái hóa của mã di truyền). Theo một số phương án, biến thể polynucleotit có chứa một hoặc nhiều bộ ba mã hóa bị đột biến chứa một hoặc nhiều (*ví dụ*, 1, 2 hoặc 3) sự thế đối với bộ ba mã hóa này mà làm thay đổi axit amin được mã hóa bởi bộ ba mã hóa này. Phương pháp để đưa một hoặc nhiều sự thế vào bộ ba mã hóa đã được biết đến trong lĩnh vực, chẳng hạn như, *ví dụ,* gây đột biến PCR và gây đột biến định hướng vị trí. Các biến thể polynucleotit có thể được tạo ra vì nhiều lý do, ví dụ, để tối ưu hóa sự biểu hiện bộ ba mã hóa đối với vật chủ cụ thể (*ví dụ*, thay đổi các bộ ba mã hóa trong mARN của người thành các bộ ba mã hóa được ưu tiên bởi vật chủ vi khuẩn như *E. coli*). Theo một số phương án, biến thể polynucleotit có chứa ít nhất là một đột biến câm trong vùng không mã hóa hoặc vùng mã hóa của trình tự.

Theo một số phương án, biến thể polynucleotit được sản xuất để điều biến hoặc thay đổi sự biểu hiện (hoặc mức độ biểu hiện) của polypeptit được mã hóa. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit được sản xuất để làm tăng sự biểu hiện của polypeptit được mã hóa. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit được sản xuất để làm giảm sự biểu hiện của polypeptit được mã hóa. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit đã làm tăng sự biểu hiện của polypeptit được mã hóa so với trình tự polynucleotit gốc. Theo một số phương án, biến thể polynucleotit đã làm giảm sự biểu hiện của polypeptit được mã hóa so với trình tự polynucleotit gốc.

Theo một số phương án, polynucleotit được phân lập. Theo một số phương án, polynucleotit về cơ bản là tinh khiết.

Các vectơ và tế bào chứa từng và mọi polynucleotit được mô tả ở đây cũng được đề xuất. Theo một số phương án, vectơ biểu hiện có chứa phân tử polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, vectơ biểu hiện có chứa phân tử polynucleotit mã hóa cho polypeptit mà là một phần của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào chủ có chứa vectơ biểu hiện chứa phân tử polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, tế bào chủ có chứa vectơ biểu hiện chứa phân tử polynucleotit mã hóa cho polypeptit mà là một phần của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số

phương án, tế bào chủ có chứa phân tử polynucleotit mã hóa cho tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây.

IV. Phương pháp tạo ra tác nhân liên kết

Sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Theo các phương án nhất định trong đó tác nhân liên kết C3 là kháng thể, phương pháp này bao gồm việc tạo ra tế bào chứa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của tác nhân liên kết C3, ủ tế bào trong các điều kiện cho phép sự biểu hiện của kháng thể và phân lập kháng thể. Theo các phương án nhất định, tế bào có chứa một hoặc nhiều vectơ (*ví dụ*, một hoặc nhiều vectơ được mô tả ở đây) mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Ví dụ, theo các phương án nhất định, tế bào có chứa vectơ thứ nhất mã hóa cho chuỗi nặng và vectơ thứ hai mã hóa cho chuỗi nhẹ. Theo các phương án khác, tế bào có chứa vectơ mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Theo các phương án nhất định, tế bào có chứa một hoặc nhiều polynucleotit (*ví dụ*, một hoặc nhiều polynucleotit được mô tả ở đây) mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Ví dụ, theo các phương án nhất định, tế bào có chứa polynucleotit thứ nhất mã hóa cho chuỗi nặng và polynucleotit thứ hai mã hóa cho chuỗi nhẹ. Theo các phương án khác, tế bào có chứa polynucleotit mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Theo một số phương án, phương pháp này có chứa bước tinh chế kháng thể. Theo các phương án nhất định, tế bào này là tế bào CHO. Theo các phương án khác, tế bào này là tế bào 293. Theo các phương án nhất định, tế bào này là tế bào vi khuẩn (*ví dụ*, *E. coli*).

Theo các phương án nhất định trong đó tác nhân liên kết C3 là scFv (*ví dụ*, dsscFv), phương pháp này bao gồm việc cung cấp tế bào chứa scFv (*ví dụ*, dsscFv) của tác nhân liên kết C3, ủ tế bào trong các điều kiện cho phép sự biểu hiện của scFv và phân lập scFv. Theo các phương án nhất định, tế bào có chứa vectơ (*ví dụ,* vectơ được mô tả ở đây) mã hóa cho scFv. Theo các phương án nhất định, tế bào có chứa polynucleotit (*ví dụ*, polynucleotit được mô tả ở đây) mã hóa cho scFv. Theo một số phương án, phương pháp này có chứa bước tinh chế kháng thể. Theo các phương án nhất định, tế bào này là tế bào vi khuẩn (*ví dụ*, *E. coli*). Theo các phương án nhất định, tế bào này là tế bào nấm

men (*ví dụ*, *Pichia pastoris*). Theo các phương án nhất định, tế bào này là tế bào CHO. Theo các phương án khác, tế bào này là tế bào 293.

V. Phương pháp sử dụng và dược phẩm

Các tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) theo sáng chế hữu ích trong nhiều ứng dụng khác nhau bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp điều trị, chẳng hạn như điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa bổ thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp ức chế sự hoạt hóa bổ thể. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp ức chế hoạt tính C3. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị rối loạn mắt. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp ức chế hoặc kìm hãm sự hình thành mảng kết tụ màu vàng drusen trong mắt. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây là hữu ích trong các phương pháp điều trị AMD thể khô. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị AMD sớm. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây hữu ích trong các phương pháp điều trị AMD trung gian. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây là hữu ích trong các phương pháp xử lý AMD thể khô tiến triển/teo địa lý. Thuật ngữ "AMD thể khô tiến triển" và "teo địa lý" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự hoạt hóa bổ thể trong mắt đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo

một số phương án, phương pháp ức chế hoạt tính C3 trong mắt đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoạt tính C3 trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 được dùng cho mắt của đối tượng. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 được dùng cho mắt của đối tượng.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn mắt ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị rối loạn mắt ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, rối loạn mắt được chọn từ nhóm gồm có: thoái hóa điểm vàng (bệnh điểm vàng), thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD), bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc khi sinh non, loạn dưỡng điểm vàng, loạn dưỡng võng mạc, viêm màng bồ đào, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm võng mạc sắc tố, sự tạo mạch mới của màng mạch, sự tạo mạch mới của võng mạc và viêm mắt. Theo một số phương án, rối loạn mắt là bệnh thoái hóa điểm vàng. Theo một số phương án, rối loạn mắt là AMD. Theo một số phương án, rối loạn mắt là AMD thể ướt. Theo một số phương án, rối loạn mắt là AMD thể khô. Theo một số phương án, rối loạn mắt là bệnh AMD sớm. Theo một số phương án, rối loạn mắt là bệnh AMD trung gian. Theo một số phương án, rối loạn về mắt là chứng teo địa lý.

Trong các giai đoạn sớm của AMD, bệnh này được đặc trưng bởi sự có mặt của mảng kết tụ màu vàng drusen, mà có thể biểu lộ có hoặc không có bất thường biểu mô sắc tố võng mạc (RPE). Trong các giai đoạn sớm khi mảng kết tụ màu vàng drusen còn nhỏ và/hoặc ít, thị lực nhìn chung không bị ảnh hưởng. Khi mảng kết tụ màu vàng drusen mở rộng và nhân lên về số lượng, bệnh nhân báo cáo rằng thị lực trung tâm kém sắc nét hơn. Teo địa lý (GA) là dạng tiến triển của AMD thể khô. GA được đặc trưng bởi sự thoái hóa của RPE, trong đó sự thoái hóa của RPE dẫn đến sự chết đi của các tế bào nhận kích thích ánh sáng (tế bào hình que và tế bào hình nón). Do đó, bệnh nhân có chấm hoặc

khu vực ("lục địa") bị teo được bao quanh bởi "biển" võng mạc khỏe mạnh hoặc trông khỏe mạnh hơn. Bác sĩ có thể đo diện tích bị teo (thường được gọi là "diện tích tổn thương GA") và ước tính sự mất chức năng thị giác. Những thay đổi trong diện tích tổn thương GA có thể được sử dụng để theo dõi sự tiến triển của bệnh theo thời gian.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị AMD ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị AMD ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể liên kết đặc hiệu với C3 (*ví dụ*, C3 người) được mô tả ở đây. Theo một số phương án, AMD là AMD thể khô. Theo một số phương án, AMD là AMD sớm. Theo một số phương án, AMD là AMD trung gian. Theo một số phương án, AMD là GA. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể liên kết đặc hiệu với C3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm sự hình thành mảng kết tụ màu vàng drusen trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm sự hình thành mảng kết tụ màu vàng drusen trong mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm chứng teo biểu mô sắc tố võng mạc ở mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp ức chế hoặc kìm hãm chứng teo biểu mô sắc tố võng mạc ở mắt của đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị đối tượng (*ví dụ*, con người) có nguy cơ phát triển AMD bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị

của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị đối tượng (*ví dụ*, con người) có nguy cơ phát triển AMD bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị đối tượng (*ví dụ*, con người) có nguy cơ phát triển chứng teo địa lý bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị đối tượng (*ví dụ*, người) có nguy cơ phát triển chứng teo địa lý bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, phương pháp làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của AMD ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của AMD ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp này làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của AMD sớm thành AMD trung gian. Theo một số phương án, phương pháp này làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của AMD trung gian thành chứng teo địa lý. Theo một số phương án, phương pháp làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp làm chậm hoặc giảm sự tiến triển của chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây.

Theo một số phương án của các phương pháp được mô tả ở đây, đối tượng (*ví dụ*, con người) mắc AMD hoặc GA. Theo một số phương án của các phương pháp được mô tả ở đây, đối tượng (*ví dụ*, con người) đã được chẩn đoán mắc AMD hoặc GA. Tiêu chuẩn chẩn đoán AMD và GA khác nhau giữa các hệ thống phân loại và có thể phụ thuộc vào các phương thức chụp ảnh được sử dụng. Theo một số phương án, các tiêu chuẩn đối với AMD có chứa: (1) Không mắc AMD - không có hoặc có ít (đường kính <63 μm) mảng kết tụ màu vàng drusen; (2) AMD sớm - mảng kết tụ màu vàng drusen có kích thước trung bình (đường kính 63-124 μm); (3) AMD trung gian - mảng kết tụ màu vàng drusen có kích thước trung bình và các thay đổi sắc tố hoặc ít nhất là 1 mảng kết tụ màu

vàng drusen lớn (>125 μm); (4) AMD muộn (thể khô) - teo địa lý hoặc AMD muộn (thể ướt) - CNV với các dấu hiệu bao gồm xuất huyết dưới màng lưới, bong biểu mô sắc tố võng mạc hoặc võng mạc giống huyết thanh, tiết dịch lipit, hoặc có sẹo mạch sợi. Theo một số phương án, các tiêu chuẩn đối với GA có chứa khu vực nhợt ở đáy mắt với độ nhìn thấy của các mạch máu màng mạch bên dưới và các đường biên được xác định rõ ràng, chiếm (1) đường kính > 175 μm; (2) đường kính > 250 μm; hoặc (3) đường kính ít nhất là 433 μm. Hiện tại, chưa có sự thống nhất về đường kính tối thiểu để chẩn đoán GA.

Có một số phương thức chụp ảnh được sử dụng bởi chuyên gia y tế có trình độ trung bình trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở, chụp ảnh màu đáy mắt (CFP), tự phát huỳnh quang đáy mắt (FAF), chụp cắt lớp kết hợp quang học (OCT), chụp mạch huỳnh quang (FA) và chụp mạch bằng xanh inđoxyanin (ICGA). Phương thức chẩn đoán hình ảnh cho phép đo và định lượng trực tiếp diện tích tổn thương GA.

Do đó, theo một số phương án, phương pháp điều trị chứng teo địa lý ở đối tượng (*ví dụ*, con người) bao gồm bước cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu để điều trị của kháng thể liên kết đặc hiệu với C3 được mô tả ở đây, trong đó việc điều trị này làm giảm sự phát triển của diện tích tổn thương GA. Theo một số phương án, diện tích tổn thương GA được đo bằng chụp ảnh màu đáy mắt, chụp mạch huỳnh quang, và/hoặc chụp cắt lớp kết hợp quang học. Theo một số phương án, tổn thương GA được đo trước khi điều trị bằng kháng thể kháng C3 và được đo lại sau khi điều trị. Theo một số phương án, sự phát triển của diện tích tổn thương GA giảm đi khoảng 20%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, hoặc khoảng 80% hoặc tốt hơn. Theo một số phương án, sự phát triển của diện tích tổn thương GA giảm ít nhất là 25%. Theo một số phương án, sự phát triển của tổn thương GA giảm ít nhất là 40%. Theo một số phương án, sự phát triển của tổn thương GA giảm ít nhất là 50%. Theo một số phương án, diện tích tổn thương GA được đo khoảng 6 tháng sau khi điều trị, khoảng 1 năm sau khi điều trị, khoảng 18 tháng sau khi điều trị, và/hoặc khoảng 2 năm sau khi điều trị. Theo một số phương án, diện tích tổn thương GA được đo mỗi khi tác nhân liên kết C3 được sử dụng. Theo một số phương án, diện tích tổn thương GA được đo tại các điểm thời gian do chuyên gia y tế lựa chọn.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 38G10. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể Hz38G10. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể Hz38G10(G56A). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2 và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể Hz38G10 (G56T). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể Hz38G10(N55E). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể Hz38G10(N55Q). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 3D8. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 3G8. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 15C12. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 27A8. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 28C3. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 38F5.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 62B11. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 62F2. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ* kháng thể kháng C3) có chứa CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nặng và CDR1, CDR2, và CDR3 chuỗi nhẹ của kháng thể 63A3.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 là kháng thể kháng C3 được làm cho giống người có các CDR được chỉ ra ở trên.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), hoặc YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17); và CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), và CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13); CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14); CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa CDR1 chuỗi

nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7); CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15); CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10); CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11); và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:21, SEQ ID NO:22, SEQ ID NO:23, hoặc SEQ ID NO:24; và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:20 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:21 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:22 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:23 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa: (a) vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự SEQ ID NO:24 và (b) vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự SEQ ID NO:25. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 là Hz38G10. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 là Hz38G10(G56A). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 là Hz38G10(G56T). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 là Hz38G10(N55E). Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 là Hz38G10(N55Q).

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:27. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:29. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa

polypeptit có trình tự SEQ ID NO:31. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:27 và polypeptit có trình tự SEQ ID NO:31. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:29 và polypeptit có trình tự SEQ ID NO:31.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:110 và polypeptit có trình tự SEQ ID NO:112. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:111 và polypeptit có trình tự SEQ ID NO:112. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:113. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:114. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:119. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, kháng thể kháng C3 có chứa polypeptit có trình tự SEQ ID NO:229.

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:18, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:19. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:20, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng

bao gồm GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:22, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:23, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có

chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:24, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:25. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDFYMD (SEQ ID NO:7), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17), CDR3 chuỗi nặng có chứa RGGFDFDY (SEQ ID NO:9), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASENVDTYVS (SEQ ID NO:10), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASNRYT (SEQ ID NO:11), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa GQSHSYPLT (SEQ ID NO:12).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:91, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:92. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGSTNYNQKFKG (SEQ ID NO:39), CDR3 chuỗi nặng có chứa GYYGGNYPFAY (SEQ ID NO:40), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSYLA (SEQ ID NO:41), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLAE (SEQ ID NO: 42) và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHYYGTPYT (SEQ ID NO:43).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:93, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:94. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có

chứa GYSFTGYNMN (SEQ ID NO:38), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYDSTSYNQKFKG (SEQ ID NO:44), CDR3 chuỗi nặng có chứa ENYDFVGFAY (SEQ ID NO:45), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASSSVSYMH (SEQ ID NO:46), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa VTSNLAS (SEQ ID NO:47), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQWSTNPLT (SEQ ID NO:48).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:95, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:96. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSFTGYNMH (SEQ ID NO:49), CDR2 chuỗi nặng có chứa NINPYYGTTNSNQKFED (SEQ ID NO:50), CDR3 chuỗi nặng có chứa GIYYYGTGYPYFDF (SEQ ID NO:51), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASQDINNYLN (SEQ ID NO:52), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa YTSRLHS (SEQ ID NO:53), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQGITLPWT (SEQ ID NO:54).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:97, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:98. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYTFTDYWIN (SEQ ID NO:55), CDR2 chuỗi nặng có chứa NIYPGSTSANYNEKFKS (SEQ ID NO:56), CDR3 chuỗi nặng có chứa YGYDSWFAY (SEQ ID NO:57), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSTKSLLNSDGFTYLD (SEQ ID NO:58), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa LVSNRFS (SEQ ID NO:59), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa FQSNYLPLT (SEQ ID NO:60).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:99, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:100. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng

có chứa GYAFNSCWMN (SEQ ID NO:61), CDR2 chuỗi nặng có chứa RIYPGDGDTNYNGKFKG (SEQ ID NO:62), CDR3 chuỗi nặng có chứa EGRNYGYEDY (SEQ ID NO:63), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KASQSVDYDGDSYMN (SEQ ID NO:64), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa AASDLES (SEQ ID NO:65), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QQANEDPRT (SEQ ID NO:66).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:101, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:102. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSNYAMS (SEQ ID NO:67), CDR2 chuỗi nặng có chứa QTISSGGRYTYYPDSVKG (SEQ ID NO:68), CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYGNSYWYFDV (SEQ ID NO:69), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLLNSGNQKHYLT (SEQ ID NO:70), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa GASTRGS (SEQ ID NO:71), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDHSYPYT (SEQ ID NO:72).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:103, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:104. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GFTFSSYTMS (SEQ ID NO:73), CDR2 chuỗi nặng có chứa YISSGGGTTYYPDTVKG (SEQ ID NO:74), CDR3 chuỗi nặng có chứa RYYRGSSLWYFDV (SEQ ID NO:75), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa KSSQSLFNSGSQKNFLT (SEQ ID NO:76), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa WASTRES (SEQ ID NO:77), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QNDYSYPLT (SEQ ID NO:78).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:105, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:106. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi

nặng có chứa GYSITSGYSLH (SEQ ID NO:79), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIHYSGSTNYNPSLKS (SEQ ID NO:80), CDR3 chuỗi nặng có chứa AWDYLDY (SEQ ID NO:81), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RASENIYSQLA (SEQ ID NO:82), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa DAKTLAE (SEQ ID NO:83), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa HHHFGILYT (SEQID NO:84).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ, trong đó vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa các CDR chuỗi nặng 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:107, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa các CDR chuỗi nhẹ 1, 2 và 3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:108. Theo các phương án nhất định, CDR1 chuỗi nặng có chứa GYSITSGYYWN (SEQ ID NO:85), CDR2 chuỗi nặng có chứa YIRYDGSNNYNPSLKN (SEQ ID NO:86), CDR3 chuỗi nặng có chứa HYGYDGGAFDF (SEQ ID NO:87), CDR1 chuỗi nhẹ có chứa RTSENIYNYLV (SEQ ID NO:88), CDR2 chuỗi nhẹ có chứa NAKTLEE (SEQ ID NO:89), và CDR3 chuỗi nhẹ có chứa QHHYGTPFT (SEQ ID NO:90).

Theo các phương án nhất định của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 có chứa dsscFv có chứa vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Theo các phương án nhất định, vùng biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:110 hoặc SEQ ID NO:111, và vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:112. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:113. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:114. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:119. Theo một số phương án, dsscFv có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:229.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, phương pháp bao gồm bước dùng tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây kết hợp với ít nhất là một tác nhân điều trị hoặc liệu pháp điều trị bổ sung. Việc điều trị bằng hai hoặc hơn hai tác nhân điều trị thường sử dụng các tác nhân hoạt động theo các cơ chế tác động khác nhau, mặc dù điều này không bắt buộc. Liệu pháp kết hợp sử dụng các tác nhân có cơ chế tác dụng khác nhau có thể dẫn đến các tác dụng cộng gộp hoặc hiệp đồng. Liệu pháp kết hợp có thể cho phép liều lượng của mỗi tác nhân thấp hơn liều lượng được sử

dụng trong đơn trị liệu, do đó làm giảm tác dụng phụ độc hại và/hoặc làm tăng chỉ số điều trị của (các) tác nhân. Liệu pháp kết hợp có thể làm giảm khả năng phát triển tính kháng đối với tác nhân.

Theo một số phương án, sự kết hợp của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây và ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung dẫn đến kết quả cộng gộp hoặc hiệp đồng. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp làm tăng chỉ số điều trị của tác nhân liên kết C3. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp làm tăng chỉ số điều trị của (các) tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp làm giảm độc tính và/hoặc tác dụng phụ của tác nhân liên kết C3. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp làm giảm độc tính và/hoặc tác dụng phụ của (các) tác nhân điều trị bổ sung.

Theo một số phương án, việc điều trị kết hợp bao gồm tác nhân điều trị bổ sung hoặc hai hoặc hơn hai tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương án, việc điều trị bằng tác nhân liên kết C3 có thể xảy ra trước, đồng thời với hoặc sau khi sử dụng tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương án, việc sử dụng kết hợp bao gồm đồng sử dụng, trong chế phẩm dược đơn lẻ hoặc sử dụng các chế phẩm riêng rẽ, hoặc sử dụng liên tiếp theo một trong hai thứ tự nhưng thường là trong khoảng thời gian để tất cả các hoạt chất có thể phát huy hoạt tính sinh học của chúng. Theo một số phương án, việc điều chế tác nhân và/hoặc phác đồ dùng liều lượng đối với các tác nhân điều trị bổ sung là theo hướng dẫn của nhà sản xuất hoặc như được xác định theo kinh nghiệm của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được dùng cho đối tượng (*ví dụ*, con người) dưới dạng một phần của liệu pháp kết hợp. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp có chứa liệu pháp quang động. Theo một số phương án, liệu pháp kết hợp có chứa liệu pháp quang động với verteporfin. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được dùng cho đối tượng (*ví dụ*, người), trong đó đối tượng được dùng một hoặc nhiều tác nhân điều trị bổ sung. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là compstatin hoặc chất tương tự hoặc dẫn xuất của compstatin (*ví dụ*, POT-4; APL-2). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế C5. Theo một số phương án, chất ức chế C5 được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, eculizumab, LFG316, hoặc Zimura

(aptamer kháng C5). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế properdin (*ví dụ*, kháng thể kháng properdin). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế Yếu tố D. Theo một số phương án, chất ức chế Yếu tố D là kháng thể kháng Yếu tố D (*ví dụ,*, lampalizumab). Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế VEGF. Theo một số phương án, chất ức chế VEGF được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pegaptanib (MACUGEN), ranibizumab (LUCENTIS), bevacizumab (AVASTIN), aflibercept (EYLEA), brolucizumab, và OPT-302. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất ức chế PDGF. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là corticosteroit. Theo một số phương án, tác nhân điều trị bổ sung là chất bảo vệ thần kinh. Theo một số phương án, chất bảo vệ thần kinh được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, yếu tố dinh dưỡng thần kinh mi (CNTF), tandospiron và brimonidin.

Cần hiểu rõ rằng dạng kết hợp của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây và ít nhất là một tác nhân điều trị bổ sung có thể được dùng theo bất kỳ thứ tự nào hoặc đồng thời. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng cho đối tượng (*ví dụ* con người) mà trước đó đã trải qua quá trình điều trị bằng tác nhân điều trị. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 và tác nhân điều trị thứ hai được sử dụng về cơ bản là đồng thời hoặc cùng lúc. Ví dụ, đối tượng (*ví dụ*, con người) có thể được cấp tác nhân liên kết C3 trong khi đang điều trị bằng tác nhân điều trị thứ hai (*ví dụ*, chất ức chế hình thành mạch). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng trong vòng 1 năm kể từ việc điều trị bằng tác nhân điều trị thứ hai. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng trong vòng 10, 8, 6, 4 hoặc 2 tháng kể từ việc điều trị bất kỳ bằng tác nhân điều trị thứ hai. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng trong vòng 4, 3, 2 hoặc 1 tuần kể từ việc điều trị bất kỳ bằng tác nhân điều trị thứ hai. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được sử dụng trong vòng 5, 4, 3, 2 hoặc 1 ngày kể từ việc điều trị bất kỳ bằng tác nhân điều trị thứ hai. Cần hiểu rõ thêm rằng hai (hoặc hơn hai) tác nhân hoặc phương pháp điều trị có thể được dùng cho đối tượng trong vòng vài giờ hoặc vài phút (*tức là*, về cơ bản là đồng thời).

Để điều trị bệnh, liều lượng thích hợp của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) theo sáng chế phụ thuộc vào rối loạn hoặc bệnh cần điều trị, mức độ nghiêm trọng và

diễn tiến của rối loạn hoặc bệnh, khả năng đáp ứng của rối loạn hoặc bệnh, liệu tác nhân được sử dụng cho mục đích điều trị hay phòng ngừa, liệu pháp trước đó, tiền sử lâm sàng của bệnh nhân, và v.v.. Tác nhân liên kết C3 có thể được sử dụng một lần hoặc trong một loạt các đợt điều trị kéo dài từ vài ngày đến vài tháng, hoặc cho đến khi có hiệu quả chữa khỏi hoặc đạt được sự giảm thiểu tình trạng bệnh.

Liều lượng của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây có thể thay đổi tùy thuộc vào bản chất và/hoặc mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn, cũng như tình trạng của đối tượng. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 phụ thuộc vào vị trí dùng (*ví dụ*, vào khoang thủy tinh thể). Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 phụ thuộc vào hệ thống phân phối (*ví dụ*, thuốc nhỏ mắt). Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 20 mg. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 20 mg vào trong khoang thủy tinh thể. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 20 mg được phân phối bằng thuốc nhỏ mắt. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 được mô tả trong bản mô tả này nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg đến khoảng 10 mg. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây là khoảng 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 1,25, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 12,5, 13,0, 14,0, hoặc 15 mg vào khoang thủy tinh thể. Theo một số phương án, liều lượng của tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây là khoảng 0,1, 0,25, 0,5, 1,0, 1,25, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 11,0, 12,0, 12,5, 13,0, 14,0, hoặc 15 mg được phân phối bằng thuốc nhỏ mắt.

Theo một số phương án, hợp tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả trong bản mô tả này được sử dụng mỗi tháng một lần, 2 tháng một lần hoặc 3 tháng một lần. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng mỗi tháng một lần. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng 6 tuần một lần. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng 2 tháng một lần.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng 10 tuần một lần. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng 3 tháng một lần.

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được dùng liều lượng bằng cách sử dụng kim cỡ 30 gauge. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được dùng liều lượng bằng cách sử dụng kim cỡ 30+ gauge. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được tiêm trong chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 25 đến khoảng 100 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được tiêm trong chế phẩm bằng khoảng 50 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được tiêm trong chế phẩm bằng khoảng 75 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được tiêm trong chế phẩm bằng khoảng 100 ul (mỗi mắt).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được phân phối bằng thuốc nhỏ mắt. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được phân phối trong chế phẩm nằm trong khoảng từ khoảng 25 đến khoảng 100 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được phân phối trong chế phẩm bằng khoảng 50 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được phân phối trong chế phẩm bằng khoảng 75 ul (mỗi mắt). Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 được phân phối trong chế phẩm bằng khoảng 100 ul (mỗi mắt).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được phân phối tại chỗ. Theo một số phương án của việc sử dụng tại chỗ, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được sử dụng kết hợp với peptit thâm nhập tế bào. Theo các phương án nhất định, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) và peptit thâm nhập tế bào được phân phối dưới dạng một phần của dược phẩm đơn lẻ. Các peptit thâm nhập tế bào đã được biết đến trong lĩnh vực này (xem, *ví dụ*, de Cogan *et al*., 2017, *Investigative Opthamology & Visual Science*, 58(5):2578-2590). Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về peptit thâm nhập vào tế bào được mô tả trong các Công bố Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 2019/0015521, 2017/0355730, 2018/0346531, và 2012/0065124.

Sáng chế đề xuất các hợp phần có chứa tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm có chứa tác nhân liên kết C3 được mô tả ở đây và tá dược lỏng dược dụng.

Các chế phẩm được điều chế để bảo quản và sử dụng bằng cách kết hợp kháng thể hoặc tác nhân đã được tinh chế theo sáng chế với tá dược lỏng (*ví dụ*, chất mang hoặc tá dược) dược dụng. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực thường coi chất mang, tá dược, và/hoặc chất ổn định dược dụng là thành phần không hoạt tính của chế phẩm hoặc dược phẩm.

Các tá dược lỏng dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đệm không độc chẳng hạn như photphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các muối chẳng hạn như natri clorua; chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic và methionin; chất bảo quản chẳng hạn như octađexylđimetylbenzyl amoni clorua, hexamethonium clorua, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, phenol, butyl hoặc rượu benzyl, alkyl paraben, chẳng hạn như metyl hoặc propyl paraben, catechol, resorcinol, xyclohexanol, 3-pentanol, và m-cresol; polypeptit có khối lượng phân tử thấp (*ví dụ*, nhỏ hơn khoảng 10 gốc axit amin); protein chẳng hạn như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch; polyme ưa nước chẳng hạn như polyvinylpyroliđon; axit amin chẳng hạn như glyxin, glutamin, asparagin, histiđin, arginin, hoặc lysin; carbohyđrat chẳng hạn như monosacarit, đisacarit, glucoza, manoza, hoặc đextrin; chất chelat hóa chẳng hạn như EDTA; đường chẳng hạn như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; đối ion tạo muối chẳng hạn như natri; phức hợp kim loại chẳng hạn như phức hợp Zn-protein; và chất hoạt động bề mặt không ion chẳng hạn như TWEEN hoặc polyetylen glycol. (*Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Tái bản lần thứ 22 n,* 2012, Pharmaceutical Press, London.). Theo một số phương án, chế phẩm này ở dạng dung dịch nước. Theo một số phương án, chế phẩm được lưu trữ ở dạng đông khô hoặc ở dạng được làm khô theo cách khác.

Các tác nhân liên kết theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm ở bất kỳ dạng phù hợp nào để phân phối đến tế bào/mô đích. Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) có thể được tạo chế phẩm dưới dạng liposom, vi hạt, vi nang, vi cầu albumin, vi nhũ tương, hạt nano, viên nang nano hoặc nhũ tương macro. Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm tác nhân theo sáng chế được tạo phức với liposom. Phương pháp tạo ra liposom đã được biết đến đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ như, một số liposom có thể được tạo ra bằng phương pháp bay hơi pha

đảo với hợp phần lipit chứa phosphatiđylcholin, cholesterol và phosphatiđyletanolamin được tạo dẫn xuất PEG (PEG-PE).

Theo một số phương án, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được tạo chế phẩm dưới dạng chế phẩm giải phóng duy trì. Các ví dụ thích hợp về chế phẩm giải phóng duy trì bao gồm chất nền bán thấm của các polyme kỵ nước dạng rắn chứa tác nhân, trong đó chất nền này ở dạng vật phẩm được tạo hình (*ví dụ*, màng, hoặc viên vi nang). Chất nền giải phóng duy trì bao gồm nhưng không giới hạn ở polyeste, hyđrogel chẳng hạn như poly(2-hyđroxyetyl-metacrylat) hoặc poly(rượu vinyl), polylactit, copolyme của axit L-glutamic và 7 etyl-L-glutamat, etylen-vinyl axetat không phân hủy được, copolyme axit glycolic-axit lactic có thể phân hủy được như LUPRON DEPOT™ (các vi cầu có thể tiêm được bao gồm copolyme axit glycolic-axit lactic và leuprolit axetat), sucroza axetat isobutyrat, và axit poly-D-(-)-3-hyđroxybutyric.

Dược phẩm hoặc chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng theo bất kỳ cách nào để điều trị tại chỗ hoặc toàn thân. Việc dùng có thể là dùng tại chỗ bằng miếng dán biểu bì hoặc thẩm thấu qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, kem, gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, dịch lỏng và bột; qua phổi bằng cách hít hoặc thổi bột hoặc sol khí, bao gồm bằng ống phun, trong khí quản và trong mũi; qua đường miệng; hoặc ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong khối u, dưới da, trong màng bụng, trong cơ (*ví dụ*, tiêm hoặc truyền), nội sọ (*ví dụ*, nội tủy mạc hoặc trong não thất), qua mắt, trong mắt, hoặc trong thủy tinh thể.

Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 (*ví dụ*, kháng thể) được mô tả ở đây được dùng bằng cách tiêm vào mắt. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 được dùng bằng cách tiêm trong mắt. Theo một số phương án của phương pháp được mô tả ở đây, tác nhân liên kết C3 được dùng bằng cách tiêm trong thủy tinh thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tạo ra kháng thể

Kháng thể kháng C3 được tạo ra bằng cách sử dụng C3 người làm chất sinh miễn dịch. Huyền phù tế bào đơn lẻ của tế bào lympho thu được từ lá lách và hạch bạch huyết của các con chuột nhắt đã được gây miễn dịch sau khi các con riêng lẻ đã được xác định là có hiệu giá kháng thể phù hợp. Các tế bào lympho được dung hợp với tế bào u tủy của chuột nhắt bằng các phương pháp tiêu chuẩn. Tế bào được phân tán vào đĩa 96 giếng trong môi trường chọn lọc có chứa HAT. Dịch nổi bề mặt tế bào (xấp xỉ 10.000) được sàng lọc bằng ELISA đối với sự liên kết với C3 người và C3 cyno. Xấp xỉ 1600 dòng tế bào được chọn dựa trên kết quả thử nghiệm liên kết.

Ví dụ 2

Thử nghiệm sinh hóa con đường thay thế C3

Các kháng thể kháng C3 được xác định trong các thử nghiệm liên kết C3 được kiểm tra về khả năng ức chế sự tạo ra C3a *in vitro*. C3a được tạo ra bằng cách phân cắt C3 bằng phức hợp C3 convertaza. Thử nghiệm C3a dựa trên phương pháp được mô tả trước đây (Loyet et al., 2014, *J Pharmacol and Exp Ther*; 351:527-537). Một cách vắn tắt, trộn 20 µl dung dịch C3 người 50 nM (Complement Technologies) trong GVB (gelatin da bò trong chất đệm veronan) với 20 µl kháng thể kháng C3 thử nghiệm hoặc đối chứng đã pha loãng trong GVB trong 10 phút. Các đối chứng bao gồm (i) không có C3; (ii) không có Yếu tố B và Yếu tố D; (iii) không có chất ức chế; và (iv) compstatin làm đối chứng dương. Bổ sung Yếu tố B người 100 nM và Yếu tố D người 100 nM (Complement Technologies) trong EGTA 0,05 M/MgCl2 0,1 M /GVB vào mẫu C3/Ab và ủ hỗn hợp trong 10 phút nữa. Bổ sung 20 ul của huyết thanh thỏ 50% (đã pha loãng 1:2 trong GVB) và ủ trong 10 phút, sau đó bổ sung 20 µl EDTA 0,5M để dập tắt phản ứng. Việc bổ sung huyết thanh thỏ làm phân cắt C3a tạo ra bởi C3 convertaza trong hỗn hợp phản ứng thành C3a des Arg (C3a des Arg đã được phát hiện là ổn định hơn C3a). Sau đó đo nồng độ C3 des Arg bằng ELISA. Một cách vắn tắt, phủ kháng thể kháng-C3a/C3a des Arg chuột nhắt (ThermoFisher) lên đĩa ELISA ở 1,0 µg/ml và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Ngày hôm sau, rửa đĩa và bổ sung 60 ul chất đệm phong bế SuperBlock (Pierce) vào đĩa và ủ trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Trước khi bổ sung mẫu, gạn

đệm phong bế ra khỏi giếng. Pha loãng các mẫu từ các phản ứng C3/Ab, bổ sung vào các đĩa và ủ trong 90 phút. Rửa đĩa, bổ sung kháng thể kháng-C3/C3a/C3a des Arg người đã được biotinyl hóa (Biolegend) vào các giếng (0,5 µg/ml), và ủ đĩa trong 60 phút. Các đĩa được rửa sạch, bổ sung 20 ul poly-HRP streptavidin (Pierce) vào mỗi giếng và ủ các đĩa trong 30 phút. Để phát hiện, bổ sung chất nền phát quang hóa học SuperSignal PICO ELISA (ThermoFisher Scientific) vào mỗi giếng. Đọc các đĩa trong máy đo độ phát quang với thời gian đọc 0,2 giây mỗi giếng ở 425 nm.

Trong các điều kiện thử nghiệm này, các kháng thể kháng C3 thử nghiệm được xếp hạng về khả năng ức chế sự sản xuất C3a des Arg. Vài tá kháng thể ví dụ được quan sát thấy là ức chế mạnh sự phân cắt C3 và sự giải phóng C3a. Hoạt tính của ba kháng thể ví dụ, 38G10, 3D8, và 15C12, ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000 nM, được thể hiện trên Hình 1.

Ví dụ 3

Thử nghiệm tan máu phụ thuộc vào con đường thay thế và cổ điển

Các thử nghiệm tan máu thường được sử dụng để đánh giá hoạt tính chức năng của hệ thống bổ thể. Đối với thử nghiệm con đường thay thế (AP), hồng cầu thỏ được bao gồm với huyết thanh người đã được làm nghèo C3 và 50 nM của C3 người trong sự có mặt của nồng độ tăng lên của các kháng thể kháng C3 38G10, 3D8 và 15C12. Đối với con đường cổ điển (CP), hồng cầu cừu phủ IgM được ủ với huyết thanh người đã được làm nghèo C3 và nồng độ tăng lên của kháng thể kháng C3 38G10, 3D8 và 15C12 trong sự có mặt của 10nM C3 người. Sự tan máu được xác định bằng cách đọc độ hấp thụ của dịch nổi bề mặt ở bước sóng 412 nm. Kết quả được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ phần trăm của sự tan máu quan sát thấy trong các mẫu đối chứng mà không có bất kỳ chất ức chế nào và có thể được tính thành IC50. Các thử nghiệm này được nhân đôi bằng cách sử dụng huyết thanh cyno làm nguồn C3.

Kết quả của các thử nghiệm AP và CP sử dụng C3 người và C3 cyno cho một tập hợp các kháng thể ví dụ được tóm tắt trong Bảng 11 (IC_{50}) và được thể hiện trên Hình 2 đối với các kháng thể 38G10, 3D8 và 15C12 (% tan máu).

Bảng 11

Kháng thể	IC_{50} thử nghiệm tan máu (nM)			
	AP người	CP người	AP cyno	CP cyno
3D8	4,2	3,6	5,5	ND
3G8	6,8	10,4	20,9	102,5
15C12	3,7	3,8	8,8	ND
27A8	8,5	7,6	9,6	ND
28C3	8,0	6,5	7,8	3,4
38F5	9,2	6,7	12,9	2,3
38G10	1,9	1,7	3,5	ND
62B11	6,6	4,2	~11,0	~1,0
62F2	5,7	5,0	8,7	5,3
63A3	6,5	4,1	3,4	1,6

ND - Không được xác định

Những kết quả này cho thấy rằng các kháng thể kháng C3 ức chế sự hoạt hóa của cả con đường thay thế và con đường cổ điển như đã được chứng minh bằng sự ức chế tan máu.

Ví dụ 4

Ái lực liên kết

Ái lực liên kết của các kháng thể kháng C3 ví dụ đối với C3 người và C3 cyno được đo bằng cách sử dụng hệ thống Biacore (GE Healthcare LifeSciences). Một cách vắn tắt, kháng thể kháng Fc (Sigma-Aldrich) được cố định trên tất cả bốn tế bào dòng chảy của chip CM5 bằng cách sử dụng chất phản ứng ghép nối amin (GE Healthcare LifeSciences). Các kháng thể được bắt giữ trên các tế bào dòng chảy 2, 3 và 4 bằng cách sử dụng tế bào dòng chảy 1 làm tham chiếu. Nồng độ nằm trong khoảng từ 0,62 đến 40 nM của C3 người hoặc C3 cyno được phun ở tốc độ dòng chảy bằng 50 µl/phút ở nhiệt

độ 37°C. Dữ liệu động học được thu thập theo thời gian và làm khớp bằng cách sử dụng phương trình làm khớp tổng thể đồng thời để thu được hằng số ái lực (giá trị K_D) cho mỗi kháng thể.

Bảng 12 thể hiện các ái lực liên kết đối với các kháng thể 38G10, 3D8 và 15C12.

Bảng 12

	K_D ái lực liên kết (nM)	
Kháng thể	C3 người	C3 cyno
38G10	0,19	0,16
3D8	1,90	1,40
15C12	0,13	0,13

Ví dụ 5

Biên dạng liên kết

Các kháng thể kháng C3 được mô tả ở đây được xác dịnh đặc điểm về khả năng liên kết với một số thành phần khác của dòng bổ thể. Các kháng thể được sàng lọc về sự liên kết với C3, C3a, C3b, C3c, C3d, iC3b và Yếu tố Bb. Tập hợp đại diện của các kết quả được thể hiện trong Bảng 13. Tất cả các kháng thể kháng C3 có trong Bảng 13 đều có thể phong bế sự hoạt hóa bổ thể. Dữ liệu này liên quan đến sự liên kết của kháng thể mIgG2 đối chứng âm.

Bảng 13

	C3	C3a	C3b	C3c	C3d	iC3b	Yếu tố Bb
3D8	0,47	-0,01	0,38	0,17	0,01	0,29	-0,01
3G8	0,37	-0,01	0,33	0,22	0,00	0,25	0,00
28C3	0,66	0,11	0,09	0,28	0,01	0,01	0,00

38F5	0,83	0,00	0,66	0,45	0,01	0,45	-0,01
38G10	0,53	0,02	0,06	0,13	0,00	0,06	0,01
62B11	0,83	-0,03	0,76	0,49	-0,02	0,54	-0,02
62F2	0,7	-0,04	0,61	0,43	0,01	0,49	0,00
63A3	0,95	-0,02	0,83	0,55	0,01	0,72	0,00
Đối chứng mIgG2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Dữ liệu này chỉ ra rằng kháng thể 38G10 có biên dạng liên kết C3 độc nhất, trong đó nó liên kết ưu tiên với C3 mà không liên kết ở mức phát hiện được hoặc rất hạn chế với bất kỳ mảnh nào của dòng bổ thể.

Ví dụ 6

Phân tích trình tự của các kháng thể kháng C3

Các kháng thể 3D8, 3G8, 15C12, 27A8, 28C3, 38F5, 38G10, 62B11, 62F2, và 63A3 được xác định trình tự và các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được bộc lộ ở đây và được tóm tắt trong Bảng 14.

Bảng 14

Kháng thể	Vùng biến đổi chuỗi nặng	Vùng biến đổi chuỗi nhẹ
3D8	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:92
3G8	SEQ ID NO:93	SEQ ID NO:94
15C12	SEQ ID NO:95	SEQ ID NO:96
27A8	SEQ ID NO:97	SEQ ID NO:98
28C3	SEQ ID NO:99	SEQ ID NO:100
38F5	SEQ ID NO:101	SEQ ID NO:102

38G10	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:19
62B11	SEQ ID NO:103	SEQ ID NO:104
62F2	SEQ ID NO:105	SEQ ID NO:106
63A3	SEQ ID NO:107	SEQ ID NO:108

Các CDR chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các kháng thể riêng lẻ được bộc lộ trong các Bảng 1-10 và dưới dạng các SEQ ID NO:7-12, 38-90 và 120-228.

Dựa trên dữ liệu xác định đặc điểm kháng thể cũng như các nghiên cứu bổ sung, kháng thể 38G10 đã được chọn để làm cho giống người (các CDR được bộc lộ trong Bảng 1A và các trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng và vùng biến đổi chuỗi nhẹ được mô tả ở đây lần lượt dưới dạng SEQ ID NO:18 và SEQ ID NO:19).

Ví dụ 7

Tạo ra kháng thể được làm cho giống người

Kháng thể 38G10 được làm cho giống người bằng các phương pháp được biết đến đối với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực và 38G10 được làm cho giống người được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng Hz38G10. Kháng thể 38G10 được phát hiện là có vị trí glycosyl hóa tiềm năng trong CDR2 của vùng biến đổi chuỗi nặng, YIYPHNGGTTYNQNFTG (SEQ ID NO:8). Vị trí glycosyl hóa liên ứng đối với các glycan được liên kết N là N-X-S/T, trong đó X có thể là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin. Trong quy trình làm cho giống người, CDR2 chuỗi nặng được thiết kế lại để loại bỏ vị trí glycosyl hóa dẫn đến kháng thể Hz38G10 có chứa CDR2 chuỗi nặng có chứa YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13). Trình tự biến đổi chuỗi nặng của kháng thể Hz38G10 là SEQ ID NO:20 và trình tự biến đổi chuỗi nhẹ là SEQ ID NO:25; các CDR được bộc trong Bảng 1B.

Ví dụ 8

Xác định đặc điểm của Hz38G10

Ái lực liên kết của Hz38G10 được xác định bằng cách sử dụng hệ thống Biacore như được mô tả ở đây và so sánh với ái lực liên kết của kháng thể 38G10 mẹ. Kháng thể Hz38G10 có ái lực liên kết với C3 người là 0,3 nM và với C3 cyno là 1,8 nM so với ái lực liên kết của kháng thể mẹ bằng xấp xỉ 0,1 nM đối với cả C3 người và C3 cyno (ở 37°C). Kết quả này chứng minh rằng quy trình làm cho giống người đối với kháng thể 38G10, cũng như việc loại bỏ vị trí glycosyl hóa trong CDR2 của chuỗi nặng, không có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng liên kết với C3 người hoặc C3 cyno.

Hz38G10 được tạo chế phẩm trong hai chất đệm khác nhau và được đánh giá về độ nhớt ở nồng độ cao. Chế phẩm đệm thứ nhất là natri photphat 10 mM, natri clorua 40 mM, polysorbat 20 0,03%, và sucroza 5% ở độ pH 6,2. Hz38G10 được cô đến 164 mg/ml với độ nhớt bằng 15,2 mPa-s (bằng RheoSense). Chế phẩm đệm thứ hai là histiđin HCl 10 mM, α,α trehaloza đihyđrat 10%, và polysorbat 20 0,01% ở độ pH 5,5. Hz38G10 được cô đến 152 mg/ml với độ nhớt bằng 17,6 mPa-s. Kết quả này chứng minh rằng Hz38G10 vẫn giữ được độ nhớt chấp nhận được ở nồng độ chế phẩm cao.

Do thiếu các kháng thể kháng C3 trong phòng khám hoặc được FDA cấp phép, ái lực liên kết của Hz38G10 với C3 người được so sánh với compstatin, peptit mạch vòng có 13 gốc có hoạt tính ức chế C3 hiệu nghiệm mà đã được xác định vài năm trước (Morikis et al., 1998, *Protein Science*; 7:619-627). Gần đây, một số chất tương tự và dẫn xuất compstatin đã được tạo ra và nghiên cứu. Ái lực liên kết của Hz38G10 với C3 người được so sánh với ái lực liên kết của dẫn xuất compstatin (ở đây được gọi là "COMP") và phiên bản pegyl hóa của dẫn xuất compstatin (ở đây được gọi là "COMP-PEG"). Hệ thống Biacore được sử dụng để đánh giá ái lực liên kết của các phân tử khác nhau với C3 người. Ái lực liên kết của Hz38G10 với C3 người ở 25°C và 37°C được thực hiện như mô tả trong Ví dụ 4. Đánh giá liên kết COMP hoặc COMP-PEG với C3 người được thực hiện như sau. C3 người được cố định trên tế bào dòng chảy 2 của chip CM5 bằng cách sử dụng chất phản ứng ghép nối amin (GE Healthcare LifeSciences) và tế bào dòng chảy 1 (được cố định với lượng tương tự của IgG người) được sử dụng làm tham chiếu. Nồng độ nằm trong khoảng từ 1,56 đến 100nM của COMP được phun ở tốc độ dòng chảy bằng 50 µl/phút để đánh giá ái lực

liên kết ở 25°C và 37°C. Các thí nghiệm tương tự cũng được bố trí với COMP-PEG (khoảng nồng độ 25-400 nM) để đánh giá ở 37°C. Liên kết COMP-PEG với C3 người cũng được đánh giá ở 25°C với các cải biến. Một cách vắn tắt, kháng thể kháng PEG của chuột cống (Abcam Inc.) được cố định trên bề mặt chip CM5 bằng cách sử dụng chất phản ứng ghép nối amin và COMP-PEG được bắt giữ trên tế bào dòng chảy 2. C3 người (khoảng nồng độ 12 - 100 nM) được phun với tốc độ dòng chảy bằng 50 µl/phút. Dữ liệu động học được thu thập theo thời gian và làm khớp bằng cách sử dụng phương trình làm khớp tổng thể đồng thời để tạo ra hằng số ái lực (giá trị K_D) cho mỗi kháng thể.

Tập hợp các kết quả đại diện được thể hiện trong Bảng 15.

Bảng 15

	Hz38G10	COMP	COMP-PEG
K_D (25°C), nM	<0,1	7,1	55
K_D (37°C), nM	0,28	21	490

Kết quả này cho thấy rằng kháng thể Hz38G10 liên kết với C3 người với ái lực lớn hơn đáng kể so với dẫn xuất compstatin hoặc phiên bản pegyl hóa (lớn hơn khoảng 50 - 80 lần).

Để xác nhận rằng phiên bản được làm cho giống người của kháng thể 38G10 vẫn giữ được khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể, Hz38G10 được đánh giá trong các thử nghiệm tan máu phụ thuộc vào con đường thay thế và cổ điển như được mô tả ở đây và so sánh với COMP và COMP-PEG. Hz38G10 và COMP hoặc kháng thể Hz38G10 và COMP-PEG được thử nghiệm về khả năng tương ứng của chúng để ức chế sự tan máu trong các thử nghiệm này.

Như thể hiện trên Hình 3 và Hình 4 và Bảng 16, kết quả của các thí nghiệm này chỉ ra rằng kháng thể Hz38G10 có hiệu quả hơn trong việc ức chế sự hoạt hóa bổ thể so với dẫn xuất compstatin hoặc phiên bản pegyl hóa của dẫn xuất compstatin. Kháng thể Hz38G10 có hoạt tính ức chế tương tự trên cả con đường cổ điển và con đường thay thế. Ngược lại, COMP và COMP-PEG dường như có hoạt tính trên con đường thay thế lớn hơn trên con

đường cổ điển. Kháng thể Hz38G10 có hiệu quả lớn hơn xấp xỉ 10 lần so với COMP hoặc COMP-PEG trong việc ức chế con đường thay thế và có hiệu quả lớn hơn xấp xỉ từ 40 đến 60 lần so với các dẫn xuất compstatin trong việc ức chế con đường cổ điển.

Bảng 16

	Con đường cổ điển IC50 (nM)	Con đường thay thế IC50 (nM)
Hz38G10	2	2,5
COMP	90	23
Hz38G10	4,1	4,0
COMP-PEG	272	41,8

Thí nghiệm bổ sung được thực hiện để xác định xem liệu kháng thể Hz38G10 và dẫn xuất compstatin (COMP) có liên kết với cùng một vùng hoặc vùng tương tự trên C3 người hay không. COMP đã được cố định trên chip CM5 bằng cách sử dụng chất phản ứng ghép nối amin (GE Healthcare LifeSciences) ở mật độ cao (xấp xỉ 3000 RU). Trong các phản ứng riêng rẽ trong đĩa 96 giếng, C3 người (5 nM) được chuẩn độ với nồng độ tăng dần của kháng thể Hz38G10 hoặc COMP (0,05 - 100 nM). Sau khi ủ khoảng 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, các phản ứng C3-COMP hoặc C3-Hz38G10 được phun lên bề mặt đã phủ COMP.

Như thể hiện trên Hình 5, nồng độ tăng lên của COMP làm giảm sự liên kết của C3 với bề mặt COMP do sự tự phong bế (đối chứng dương). Tuy nhiên, nồng độ tăng lên của Hz38G10 đã không ngăn cản C3 liên kết với bề mặt chip đã phủ COMP. Kết quả của thí nghiệm này chỉ ra rằng kháng thể Hz38G10 và COMP liên kết với các epitop khác nhau trên C3 người.

Ví dụ 9

Tạo ra và xác định đặc điểm của các biến thể Hz38G10

Phân tích trình tự các CDR chuỗi nặng của kháng thể Hz38G10 đã xác định được vị trí tiềm ẩn cho quá trình khử amit trong CDR2, YIYPHNGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:13). Thử nghiệm căng thẳng độ pH tăng cao được thực hiện ở độ pH 8,5 và sự khử amit ở asparagin (N55 của SEQ ID NO:20) được xác định là 29,75% vào Ngày 0 và 48,23% vào Ngày 7 (tăng 18,5%). Biến thể của kháng thể Hz38G10 được tạo ra với đột biến N55D trong CDR2 chuỗi nặng, sự thay đổi mà bắt chước phân tử đã khử amit hoàn toàn. Kháng thể này, Hz38G10 (N55D), được thử nghiệm về sự liên kết với C3 người bằng cách sử dụng hệ thống Biacore như được mô tả ở đây và được chứng minh là đã giảm liên kết so với Hz38G10.

Bốn biến thể Hz38G10 bổ sung được tạo ra với sự thế axit amin trong CDR2 chuỗi nặng ở N55 hoặc G56 của SEQ ID NO:20. Các biến thể Hz38G10 chứa (i) đột biến N55E, CDR2 chuỗi nặng YIYPHEGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:16); (ii) đột biến N55Q, CDR2 chuỗi nặng YIYPHQGGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:17); (iii) đột biến G56A, CDR2 chuỗi nặng YIYPHNAGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:14); hoặc (iv) đột biến G56T, CDR2 chuỗi nặng YIYPHNTGTTYNQQFTG (SEQ ID NO:15). Trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể Hz38G10(G56A) là SEQ ID NO:21, Hz38G10(G56T) là SEQ ID NO:22, Hz38G10(N55E) là SEQ ID NO:23, và Hz38G10(N55Q) là SEQ ID NO:24; trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ cho tất cả các biến thể là SEQ ID NO:25; các CDR được trình bày trong Bảng 1C.

Các kháng thể này, Hz38G10(N55E), Hz38G10(N55Q), Hz38G10(G56A) và Hz38G10(G56T) được thử nghiệm về sự liên kết với C3 người bằng cách sử dụng hệ thống Biacore như được mô tả ở đây và được so sánh với kháng thể Hz38G10. Kết quả được thể hiện trong Bảng 17.

Bảng 17

Kháng thể	KD liên kết (nM)
Hz38G10	0,30
Hz38G10(N55E)	6,20
Hz38G10(N55Q)	0,82

Hz38G10(G56A)	0,27
Hz38G10(G56T)	0,23

Các kết quả này chỉ ra rằng đột biến ở vị trí G56 giữ lại ái lực liên kết ở mức độ lớn hơn so với đột biến ở vị trí N55.

Để xác định xem sự thế của alanin thành glyxin ở vị trí 56 của vùng biến đổi chuỗi nặng (SEQ ID NO:20) có làm giảm sự khử amit trong CDR2, thử nghiệm căng thẳng độ pH được thực hiện với kháng thể Hz38G10(G56A) như mô tả ở trên. Đối với biến thể này, sự khử amit ở N55 của Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:21) được xác định là 0,66% vào Ngày 0 và 1,0% vào Ngày 7. Những kết quả này cho thấy rằng kháng thể Hz38G10(G56A) rất ổn định trong điều kiện căng thẳng khử amit.

Để xác định xem liệu kháng thể Hz38G10(G56A) có giữ được khả năng ức chế sự hoạt hóa bổ thể hay không, kháng thể được đánh giá trong các thử nghiệm tan máu theo con đường cổ điển và thay thế như được mô tả ở đây và được so sánh với kháng thể Hz38G10. Hz38G10 và Hz38G10(G56A) được thử nghiệm về khả năng ức chế sự tan máu trong các thử nghiệm này.

Như trong Bảng 18, kháng thể Hz38G10(G56A) cho thấy hoạt tính ức chế gần như giống hệt khi so sánh với kháng thể Hz38G10 đối với C3 người và C3 cyno.

Bảng 18

Kháng thể	Con đường cổ điển IC50 (nM)	Con đường thay thế IC50 (nM)
	C3 người	
Hz38G10	5,2	3,9
Hz38G10(G56A)	5,4	3,9
	C3 cyno	
Hz38G10	0,7	4,8
Hz38G10(G56A)	0,6	4,8

Ví dụ 10

Dược động học của kháng thể Hz38G10

Dược động học (PK) của kháng thể kháng C3 Hz38G10 được đánh giá ở thỏ Trắng New Zealand ở liều lượng 1 mg hoặc 7,5 mg. Kháng thể Hz38G10 được dùng bằng cách tiêm trong thủy tinh thể (IVT) dưới dạng liều duy nhất 50 µl/mắt. Mẫu được lấy vào 1 giờ và 8 giờ và vào các ngày 2, 4, 8, 15 và 22 (4 mắt / thời điểm). Nồng độ Hz38G10 được đánh giá trong dịch thủy tinh, thủy dịch và võng mạc.

Như được trình bày trong Bảng 19, thời gian bán thải của Hz38G10 trong dịch thủy tinh thể là khoảng 4-5 ngày.

Bảng 19

Liều lượng Hz38G10	Clớn nhất (ug/ml)	AUC (ngày ug/ml)	$T_{1/2}$ (ngày)
1,0 mg	541	3140	4,1
7,5 mg	5680	33049	5,3

PK của Hz38G10 tương tự với PK được báo cáo của bevacizumab và aflibercept trong dịch thủy tinh của thỏ. Ngoài ra, sự phân bố của Hz38G10 đến võng mạc được ước tính là xấp xỉ 20% của dịch thủy tinh đối với cả Clớn nhất và AUC.

Ví dụ 11

Tạo ra scFv Hz38G10

Phiên bản scFv của kháng thể kháng C3 ví dụ được tạo ra. Các phân tử scFv dựa trên vùng biến đổi chuỗi nặng (VH) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VL) của Hz38G10 được thiết kế theo hai hướng và có hoặc không có sự làm ổn định đisulfua. Bốn phân tử là (i) scFv VL-cầu nối-VH, (ii) scFv VH-cầu nối-VL, (iii) dsscFv VL-cầu nối-VH; và (iv) dsscFv VH-cầu nối-VL, trong đó dsscFv chỉ ra scFv với liên kết đisulfua được thiết kế ở giữa vùng VL

và vùng VH. Bốn phân tử này được thử nghiệm trong hệ thống biểu hiện *E.coli* và dựa trên một vài thông số, ví dụ, hiệu giá biểu hiện và phần trăm monome, phân tử dsscFv VL-cầu nối-VH được chọn để nghiên cứu bổ sung và xác định đặc điểm. Trình tự của dsscFv Hz38G10 được bộc lộ ở đây dưới dạng SEQ ID NO:113.

Các kháng thể dsscFv Hz38G10 được tạo ra thông qua sự biểu hiện dưới dạng các thể vùi. *E. coli* BL21(DE3) được biến nạp với plasmit mã hóa cho dsscFv VL-cầu nối-VH Hz38G10, sau đây được gọi là dsscFv Hz38G10. *E. coli* BL21(DE3) đã biến nạp được thu hoạch bằng cách ly tâm tốc độ thấp. Viên vi khuẩn được tái tạo huyền phù bằng cách khuấy từ trong Tris-HCl 50 mM độ pH 7,5 trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Để phá vỡ tế bào, huyền phù được truyền 3 lần qua kênh dẫn vi lưu ở 200 Bar. Các thể vùi được thu hồi từ tế bào vỡ bằng cách ly tâm ở 4°C trong rôto góc cố định hoạt động ở 13.000 xg trong 45 phút. Viên thể vùi thu được được rửa sạch bằng nước Milli-Q® lạnh cho đến khi loại bỏ các lớp lipit và thành tế bào. Viên thể vùi đã rửa được tái tạo huyền phù trong 5 thể tích của nước Milli-Q® bằng cách khuấy từ và được thu gom bằng cách ly tâm ở 13.000 xg trong 30 phút. Các thể vùi đã rửa được hòa tan trong 10 thể tích của guanidin-HCl 8 M, Tris-HCl 50 mM độ pH 7,5, TCEP 1 mM bằng cách khuấy từ và ủ qua đêm ở 4°C. Ngày hôm sau, thiết bị đồng nhất dounce với chày rời được sử dụng để tái tạo huyền phù bất kỳ hạt thể vùi rắn nào còn sót lại. Các thể vùi đã hòa tan được pha loãng từng giọt 1:25 vào chất đệm tái cuộn gập (ure 3 M, Tris-HCl 50 mM độ pH 8,0, L-arginin 160 mM, xystein 1 mM, cystamin 3 mM) dưới điều kiện khuấy từ nhẹ nhàng ở nhiệt độ trong phòng đến nồng độ cuối cùng là 0,1 mg/ml. Sự tái cuộn gập được thực hiện trong 48 giờ ở 4°C và sự hình thành liên kết đisulfua được theo dõi bằng SDS-PAGE trong điều kiện không khử. Dung dịch chứa dsscFv đã tái cuộn gập được cô đặc gấp 5 lần bằng cách siêu lọc/lọc tuần hoàn có pha loãng (UF/DF) trên màng lọc dòng tiếp tuyến 0,22 m^2 NMWCO 10.000 Da. Chất cô đặc được làm sạch khỏi dsscFv cuộn gập sai bằng cách axit hóa nhanh đến độ pH 2,8 bằng 4 thể tích của glyxin 100 mM độ pH 2,5. Dung dịch được giữ ở độ pH 2,8 khi dung dịch được cô đặc thêm 5 lần. Sau 15 phút, độ pH được nhanh chóng đưa trở về trung tính bằng cách bổ sung dung dịch Tris-HCl đặc. Dung dịch đã xử lý axit thu được được trao đổi chất đệm với thể tích chất đệm lọc tuần hoàn có pha loãng của chất đệm liên kết ái lực Protein-L (Tris-HCl 50 mM độ pH 7,5, NaCl 50 mM). Sản phẩm lọc tuần hoàn đã pha loãng đã thu hồi được làm sạch khỏi chất kết

tủa bằng cách ly tâm ở 13.000 xg trong 45 phút ở 4°C và sau đó lọc bằng cách sử dụng màng 0,2 µm.

Các kháng thể dsscFv Hz38G10 được tinh chế trong hai bước sắc ký: (i) cột ái lực Protein L để bắt giữ và (ii) cột trao đổi cation (CEX) để đánh bóng. Đối với sắc ký ái lực Protein L, huyền phù chứa dsscFv Hz38G10 được cho vào cột MiniChrom TOYOPEARL® AF-rProtein L-650F 5 ml (Tosoh Bioscience), được rửa nhiều bằng nước muối đệm Tris, và rửa giải bằng građien từng bước của glyxin 100 mM độ pH 2,5. Tập hợp rửa giải thu được (Tập hợp M) được thẩm tách chống lại dung dịch đệm liên kết CEX (natri axetat 20 mM độ pH 5,0). Tập hợp M đã thẩm tách được cho vào cột trao đổi cation HiTrap® SP HP (GE Healthcare), được rửa bằng natri axetat 20 mM, độ pH 5,0, và rửa giải bằng građien đẳng dòng 50 natri clorua trong natri axetat 20 mM, độ pH 5,0. Các phân đoạn đã được làm giàu dsscFv Hz38G10 được gom lại và được đánh giá bằng SDS-PAGE và các phương pháp SEC phân tích. Sau đó, kháng thể dsscFv Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:114) được tạo ra theo cùng phương pháp chung.

Ví dụ 12

Xác định đặc điểm của dsscFv Hz38G10

Các thông số độ hòa tan của dsscFv Hz38G10 được khảo sát. Các kháng thể đã tinh chế được thẩm tách vào chất đệm bao gồm có natri photphat 10 mM, natri clorua 40 mM, polysorbat 20 0,03%, và sucroza 5%, độ pH 6,2. Dung dịch được vi cô đặc bằng cách sử dụng máy cô quay NMWCO 10.000 Da ở 3.000 xg ở nhiệt độ trong phòng. Nồng độ protein được đo trên máy đo quang phổ Agilent Cary 60 UV-VIS Solo VPE. Nồng độ protein đạt 229 mg/ml mà không có sự kết tụ nhìn thấy được.

dsscFv Hz38G10 được so sánh với kháng thể nguyên vẹn Hz38G10 và phiên bản Fab của Hz38G10 trong một vài thử nghiệm. Ái lực liên kết với C3 người được đánh giá bằng cách sử dụng hệ thống Biacore như được mô tả ở đây. Ngoài ra, sự ức chế của con đường thay thế và con đường cổ điển bởi ba kháng thể được đánh giá trong các thử nghiệm tan máu như được mô tả ở đây.

Kết quả được tóm tắt trong Bảng 20.

Bảng 20

Kháng thể Hz38G10	K_D (pM)	C3 người AP IC_{50} (nM)	C3 người CP IC_{50} (nM)
Kháng thể nguyên vẹn	27	5,9	4,0
Fab	ND	16	17,8
dsscFv	35	19,5	15,3

Những kết quả này cho thấy dsscFv Hz38G10 có K_D tương tự với kháng thể nguyên vẹn. Ngoài ra, dsscFv Hz38G10 có mức độ ức chế hoạt tính tan máu tương tự ở cả hai con đường AP và CP so với kháng thể nguyên vẹn hoặc phiên bản Fab. Cần lưu ý rằng kháng thể Hz38G10 nguyên vẹn có hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong khi các kháng thể Fab và dsscFv chỉ có một vị trí liên kết kháng nguyên.

Ví dụ 13

Sự ức chế *in vivo* của sự hoạt hóa C3

Để đánh giá khả năng của các kháng thể kháng C3 trong việc phong bế sự hoạt hóa của C3 trong mắt, Hz38G10 được thử nghiệm trong mô hình hoạt hóa bổ thể do LPS gây ra ở khỉ cynomolgus. Ở khỉ cynomolgus bình thường, sự hoạt hóa C3 là tối thiểu và do đó tác dụng ức chế của kháng thể kháng C3 đối với sự hoạt hóa C3 không thể được đánh giá một cách đáng tin cậy trong bố trí này. Đã biết rằng LPS có thể hoạt hóa hệ thống bổ thể và nghiên cứu thí điểm đã xác nhận rằng bổ thể C3 được hoạt hóa bằng cách tiêm LPS trong thủy tinh thể (IVT). Bằng cách sử dụng mô hình hoạt hóa C3 do LPS gây ra này, các tác động của Hz38G10 lên sự hoạt hóa C3 được đánh giá.

Mười hai con khỉ cynomolgus cái bình thường (từ 8 đến 17 tuổi) được phân thành 2 nhóm với 6 con mỗi nhóm. Việc lấy mẫu đường cơ sở của thủy dịch được tiến hành vào Ngày -3. Vào Ngày 1, các con vật được điều trị ở cả hai mắt bằng liều IVT đơn lẻ của tá dược lỏng hoặc Hz38G10 ở 5 mg/mắt ở thể tích liều lượng là 67 µl/mắt. Vào Ngày 3, các con vật được tiêm LPS trong thủy tinh thể ở 30 ng/mắt ở thể tích 50 µl/mắt. Vào các Ngày 5,

8, 13 và 18 mẫu thủy dịch được lấy. Nồng độ C3a trong thủy dịch được xác định bằng Kit ELISA Người Bổ Thể C3a (Invitrogen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Như thể hiện trên Hình 6, LPS gây ra sự gia tăng đáng kể của C3a trong thủy dịch ở cả hai nhóm động vật so với đường cơ sở (Ngày -3). Mức C3a thấp hơn đáng kể được quan sát thấy ở các con vật được điều trị bằng Hz38G10 so với các con vật được điều trị bằng tá dược lỏng.

Các kết quả này chứng tỏ rằng kháng thể kháng C3 có khả năng ức chế chức năng sự hoạt hóa bổ thể trong mắt.

Mặc dù phần bộc lộ ở trên đã được mô tả chi tiết ở mức độ nào đó để minh họa và làm ví dụ để hiểu rõ ràng, phần mô tả và các ví dụ này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phương án của sáng chế được mô tả ở đây chỉ nhằm mục đích làm ví dụ, và người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra nhiều dạng tương đương đối với các quy trình cụ thể được mô tả ở đây. Tất cả các dạng tương đương như vậy được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao hàm bởi các phương án.

Tất cả các tài liệu công bố, bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, các địa chỉ internet và mã số truy cập/trình tự cơ sở dữ liệu bao gồm cả trình tự polynucleotit và trình tự polypeptit được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung chủa chúng cho mọi mục đích đến cùng mức độ như thể mỗi tài liệu công bố, bằng sáng chế, đơn đăng ký sáng chế, địa chỉ internet hoặc mã số truy cập/trình tự cơ sở dữ liệu riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để được kết hợp để tham khảo.

Sau đây là các trình tự được bộc lộ trong đơn này. Các trình tự CDR được liệt kê trong các Bảng 1-10.

Trình tự axit amin C3 người có trình tự tín hiệu dự đoán được gạch chân (SEQ ID NO:1)

MGPTSGPSLLLLLLTHLPLALGSPMYSIITPNILRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVH
DFPGKKLVLSSEKTVLTPATNHMGNVTFTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKV
VLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLYRIFTVNHKLLPVGRTVMVNIENPEGIPVKQDSL
SSQNQLGVLPLSWDIPELVNMGQWKIRAYYENSPQQVFSTEFEVKEYVLPSFEVIVEPTE
KFYYIYNEKGLEVTITARFLYGKKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEV

VLSRKVLLDGVQNPRAEDLVGKSLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPYQIHFTKT
PKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPL
SITVRTKKQELSEAEQATRTMQALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTELRPGETLNVNFLLRMD
RAHEAKIRYYTYLIMNKGRLLKAGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFIPSFRLVAYYTLIGA
SGQREVVADSVWVDVKDSCVGSLVVKSGQSEDRQPVPGQQMTLKIEGDHGARVVLVAVDK
GVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQRAEL
QCPQPAARRRRSVQLTEKRMDKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEAC
KKVFLDCCNYITELRRQHARASHLGLARSNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKE
PPKNGISTKLMNIFLKDSITTWEILAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVV
RNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVI
VPLKTGLQEVEVKAAVYHHFISDGVRKSLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKE
DIPPADLSDQVPDTESETRILLQGTPVAQMTEDAVDAERLKHLIVTPSGCGEQNMIGMTP
TVIAVHYLDETEQWEKFGLEKRQGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTA
YVVKVFSLAVNLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKD
MALTAFVLISLQEAKDICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMG
RLKGPLLNKFLTTAKDKNRWEDPGKQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQR
YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLR
SEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDA
KNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISMMTGFAPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSD
RNTLIIYLDKVSHSEDDCLAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDG
KLNKLCRDELCRCAEENCFIQKSDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDE
YIMAIEQTIKSGSDEVQVGQQRTFISPIKCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSY
IIGKDTWVEHWPEEDECQDEENQKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

Trình tự axit amin C3 người không có trình tự tín hiệu dự đoán (SEQ ID NO:2)

SPMYSIITPNILRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATNH
MGNVTFTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLYRIFTVNHKLLPVGRTVMVNIENPEGIPVKQDSLSSQNQLGVLPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFEVKEYVLPSFEVIVEPTEKFYYIYNEKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEVVLSRKVLLDGVQNPRAEDLVGK
SLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPYQIHFTKTPKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS

PAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKQELSEAEQATRTMQ
ALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTELRPGETLNVNFLLRMDRAHEAKIRYYTYLIMNKGRLLK
AGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFIPSFRLVAYYTLIGASGQREVVADSVWVDVKDSCVGS
LVVKSGQSEDRQPVPGQQMTLKIEGDHGARVVLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQRAELQCPQPAARRRRSVQLTEKRMDK
VGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYITELRRQHARAS
HLGLARSNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLMNIFLKDSITTW
EILAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKV
RVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVEVKAAVYHHFIS
DGVRKSLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDIPPADLSDQVPDTESETRILL
QGTPVAQMTEDAVDAERLKHLIVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGLEKR
QGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTAYVVKVFSLAVNLIAIDSQVLCG
AVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFVLISLQEAKDICEEQV
NSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLKGPLLNKFLTTAKDKNRWED
PGKQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQY
QKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGTL
SVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSI
LDISMMTGFAPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVSHSEDDCLAFK
VHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRCAEENCFIQK
SDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKSGSDEVQVGQQR
TFISPIKCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEEN
QKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

Chuỗi beta C3 và C3b của người (các axit amin 23-667) (SEQ ID NO:3)

SPMYSIITPNILRLESEETMVLEAHDAQGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATNH
MGNVTFTIPANREFKSEKGRNKFVTVQATFGTQVVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLYRIFTVNHKLLPVGRTVMVNIENPEGIPVKQDSLSSQNQLGVLPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFEVKEYVLPSFEVIVEPTEKFYYIYNEKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIPIEDGSGEVVLSRKVLLDGVQNPRAEDLVGK
SLYVSATVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPYQIHFTKTPKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS
PAYRVPVAVQGEDTVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKQELSEAEQATRTMQ

ALPYSTVGNSNNYLHLSVLRTELRPGETLNVNFLLRMDRAHEAKIRYYTYLIMNKGRLLK
AGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFIPSFRLVAYYTLIGASGQREVVADSVWVDVKDSCVGS
LVVKSGQSEDRQPVPGQQMTLKIEGDHGARVVLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFTSSSGQQTAQRAELQCPQPAA

Chuỗi alpha C3 người (các axit amin 672-1663) (SEQ ID NO:4)

SVQLTEKRMDKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYI
TELRRQHARASHLGLARSNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLM
NIFLKDSITTWEILAVSMSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVL
YNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATTKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVE
VKAAVYHHFISDGVRKSLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDIPPADLSDQV
PDTESETRILLQGTPVAQMTEDAVDAERLKHLIVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDET
EQWEKFGLEKRQGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTAYVVKVFSLAVN
LIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFVLISL
QEAKDICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLKGPLLNKFL
TTAKDKNRWEDPGKQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQA
TFMVFQALAQYQKDAPDHQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFT
VTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTR
YRGDQDATMSILDISMMTGFAPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSDRNTLIIYLDKV
SHSEDDCLAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELC
RCAEENCFIQKSDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKS
GSDEVQVGQQRTFISPIKCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHW
PEEDECQDEENQKQCQDLGAFTESMVVFGCPN

Chuỗi alpha C3b người (các axit amin 749-1663) (SEQ ID NO:5)

SNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWNVEDLKEPPKNGISTKLMNIFLKDSITTWEILAVS
MSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLH
NPAFCSLATTKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVIVPLKTGLQEVEVKAAVYHHFISDGVRKS
LKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGREGVQKEDIPPADLSDQVPDTESETRILLQGTPVA
QMTEDAVDAERLKHLIVTPSGCGEQNMIGMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGLEKRQGALEL
IKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFVKRAPSTWLTAYVVKVFSLAVNLIAIDSQVLCGAVKWLI

LEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMIGGLRNNNEKDMALTAFVLISLQEAKDICEEQVNSLPGS
ITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAGYALAQMGRLKGPLLNKFLTTAKDKNRWEDPGKQLY
NVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDAPD
HQELNLDVSLQLPSRSSKITHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMY
HAKAKDQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISMM
TGFAPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVSHSEDDCLAFKVHQYFN
VELIQPGAVKVYAYYNLEESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRCAEENCFIQKSDDKVT
LEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKVQLSNDFDEYIMAIEQTIKSGSDEVQVGQQRTFISPI
KCREALKLEEKKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEENQKQCQD
LGAFTESMVVFGCPN

C3a người (các axit amin 672-748) (SEQ ID NO:6)

SVQLTEKRMDKVGKYPKELRKCCEDGMRENPMRFSCQRRTRFISLGEACKKVFLDCCNYI
TELRRQHARASHLGLAR

CDR1 chuỗi nặng 38G10 (SEQ ID NO:7)

GYTFTDFYMD

CDR2 chuỗi nặng 38G10 (SEQ ID NO:8)

YIYPHNGGTTYNQNFTG

CDR3 chuỗi nặng 38G10 (SEQ ID NO:9)

RGGFDFDY

CDR1 chuỗi nhẹ 38G10 (SEQ ID NO:10)

KASENVDTYVS

CDR2 chuỗi nhẹ 38G10 (SEQ ID NO:11)

GASNRYT

CDR3 chuỗi nhẹ 38G10 (SEQ ID NO:12)

GQSHSYPLT

CDR2 chuỗi nặng Hz38G10 (SEQ ID NO:13)

YIYPHNGGTTYNQQFTG

CDR2 chuỗi nặng Hz38G10 G56A (SEQ ID NO:14)

YIYPHNAGTTYNQQFTG

CDR2 chuỗi nặng Hz38G10 G56T (SEQ ID NO:15)

YIYPHNTGTTYNQQFTG

CDR2 chuỗi nặng Hz38G10 N55E (SEQ ID NO:16)

YIYPHEGGTTYNQQFTG

CDR2 chuỗi nặng Hz38G10 N55Q (SEQ ID NO:17)

YIYPHQGGTTYNQQFTG

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 38G10 (SEQ ID NO:18)

EVQLQQSGPELVKPGDSVKMSCKASGYTFTDFYMDWVKQSHGKSLEWIGYIYPHNGGTTY
NQNFTGKATLTVDKSSNTAYMELHSLTSEDSAVYYCARRGGFDFDYWGQGTTLTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 38G10 (SEQ ID NO:19)

NIVMTQSPKSMSLSVGERVTLRCKASENVDTYVSWYQQKPEQSPKLLIYGASNRYTGVPD
RFTGSGSATEFTLTISSVQAEDLVGYHCGQSHSYPLTFGAGTKLELK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10 (SEQ ID NO:20)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:21)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10(G56T) (SEQ ID NO:22)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNTGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10(N55E) (SEQ ID NO:23)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHEGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng Hz38G10(N55Q) (SEQ ID NO:24)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHQGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ Hz38G10 (SEQ ID NO:25)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGQGTKLEIK

Trình tự axit amin chuỗi nặng Hz38G10 với trình tự tín hiệu được gạch chân (SEQ ID NO:26)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVR
QAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
RGGFDFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Trình tự axit amin chuỗi nặng Hz38G10 không có trình tự tín hiệu (SEQ ID NO:27)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Trình tự axit amin chuỗi nặng Hz38G10(G56A) có trình tự tín hiệu được gạch chân (SEQ ID NO:28)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVR
QAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR
RGGFDFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSW
NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPALAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Trình tự axit amin chuỗi nặng Hz38G10(G56A) không có trình tự tín hiệu (SEQ ID NO:29)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQRLEWMGYIYPHNAGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG

NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Trình tự axit amin chuỗi nhẹ Hz38G10 có trình tự tín hiệu được gạch chân (SEQ ID NO:30)

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQ
KPGKAPKLLIYGASNRYTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Trình tự axit amin chuỗi nhẹ Hz38G10 không có trình tự tín hiệu (SEQ ID NO:31)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Trình tự axit amin C3 của khỉ Cynomolgus có trình tự tín hiệu dự đoán được gạch chân (SEQ ID NO:32)

MGLTSGPSLLLLLLIHLPLALGTPMYSMITPNVLRLESEETVVLEAHDANGDVPVTVTVH
DFPGKKLVLSSEKTVLTPATSHMGSVTIRIPANKEFKSEKGHNKFVTVQATFGAQVVEKV
VLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVLCRIFTVNHKLLPVGRTVVVNIENPDGIPVKQDSL
SSQNQFGILPLSWDIPELVNMGQWKIRAYYENSPQQVFSTEFEVKEYVLPSFEVIVEPTE
KFYYIYNQKGLEVTITARFLYGKKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIQIEDGSGDA
VLSRKVLLDGVQNPRPEDLVGKSLYVSVTVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPYQIHFTKT
PKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGSPAYRVPVAVQGEDAVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPL
SITVRTKKRELSEAEQATRTMEAQPYSTVGNSNNYLHLSVPRAELRPGETLNVNFLLRMD
RTQEAKIRYYTYLIMNKGKLLKVGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFIPSFRLVAYYTLIGA
NGQREVVADSVWVDVKDSCVGSLVVKSGQSEDRQPLPGQQMTLKIEGDHGARVGLVAVDK
GVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFASSSGQQTAQRAEL
QCPQPAARRRRSVQLAEKRMDKVGQYPKELRKCCEHGMRENPMRFSCQRRTRYITLDEAC
KKAFLDCCNYITELRRQHARASHLGLARSNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWKIEELKE
APKNGISTKLMNIFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVV

RNEQVEIRAVLYNYRQNQELKVRVELLHNPAFCSLATAKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVI
VPLKTGQQEVEVKAAVYHFFISDGVRKSLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGQEGVQRE
DVPPADLSDQVPDTESETRILLQGTPVAQMTEDAIDAERLKHLIVTPSGCGEQNMITMTP
TVIAVHYLDETEQWEKFGPEKRQGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFLNRAPSTWLTA
YVVKVFSLAVNLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMTGGFRNTNEKD
MALTAFVLISLQEAKEICEEQVNSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAAYALAQMG
RLKGPLLNKFLTTAKDKNRWEEPGQQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQR
YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYQKDVPDHKELNLDVSLQLPSRSSKIIHRIHWESASLLR
SEETKENEGFTVTAEGKGQGTLSVVTMYHAKAKGQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDA
KNTMILEICTRYRGDQDATMSILDISMMTGFVPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSD
RNTLIIYLDKVSHSEDDCIAFKVHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLAESCTRFYHPEKEDG
KLNKLCRDELCRCAEENCFIQKLDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKAQLSNDFDE
YIMAIEQIIKSGSDEVQVGQQRTFISPIKCREALKLEERKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSY
IIGKDTWVEHWPEEDECQDEENQKQCQDLGTFTENMVVFGCPN

Trình tự axit amin C3 của khỉ Cynomolgus không có trình tự tín hiệu được dự đoán (SEQ ID NO:33)

TPMYSMITPNVLRLESEETVVLEAHDANGDVPVTVTVHDFPGKKLVLSSEKTVLTPATSH
MGSVTIRIPANKEFKSEKGHNKFVTVQATFGAQVVEKVVLVSLQSGYLFIQTDKTIYTPG
STVLCRIFTVNHKLLPVGRTVVVNIENPDGIPVKQDSLSSQNQFGILPLSWDIPELVNMG
QWKIRAYYENSPQQVFSTEFEVKEYVLPSFEVIVEPTEKFYYIYNQKGLEVTITARFLYG
KKVEGTAFVIFGIQDGEQRISLPESLKRIQIEDGSGDAVLSRKVLLDGVQNPRPEDLVGK
SLYVSVTVILHSGSDMVQAERSGIPIVTSPYQIHFTKTPKYFKPGMPFDLMVFVTNPDGS
PAYRVPVAVQGEDAVQSLTQGDGVAKLSINTHPSQKPLSITVRTKKRELSEAEQATRTME
AQPYSTVGNSNNYLHLSVPRAELRPGETLNVNFLLRMDRTQEAKIRYYTYLIMNKGKLLK
VGRQVREPGQDLVVLPLSITTDFIPSFRLVAYYTLIGANGQREVVADSVWVDVKDSCVGS
LVVKSGQSEDRQPLPGQQMTLKIEGDHGARVGLVAVDKGVFVLNKKNKLTQSKIWDVVEK
ADIGCTPGSGKDYAGVFSDAGLTFASSSGQQTAQRAELQCPQPAARRRRSVQLAEKRMDK
VGQYPKELRKCCEHGMRENPMRFSCQRRTRYITLDEACKKAFLDCCNYITELRRQHARAS
HLGLARSNLDEDIIAEENIVSRSEFPESWLWKIEELKEAPKNGISTKLMNIFLKDSITTW
EILAVSLSDKKGICVADPFEVTVMQDFFIDLRLPYSVVRNEQVEIRAVLYNYRQNQELKV

RVELLHNPAFCSLATAKRRHQQTVTIPPKSSLSVPYVIVPLKTGQQEVEVKAAVYHFFIS
DGVRKSLKVVPEGIRMNKTVAVRTLDPERLGQEGVQREDVPPADLSDQVPDTESETRILL
QGTPVAQMTEDAIDAERLKHLIVTPSGCGEQNMITMTPTVIAVHYLDETEQWEKFGPEKR
QGALELIKKGYTQQLAFRQPSSAFAAFLNRAPSTWLTAYVVKVFSLAVNLIAIDSQVLCG
AVKWLILEKQKPDGVFQEDAPVIHQEMTGGFRNTNEKDMALTAFVLISLQEAKEICEEQV
NSLPGSITKAGDFLEANYMNLQRSYTVAIAAYALAQMGRLKGPLLNKFLTTAKDKNRWEE
PGQQLYNVEATSYALLALLQLKDFDFVPPVVRWLNEQRYYGGGYGSTQATFMVFQALAQY
QKDVPDHKELNLDVSLQLPSRSSKIIHRIHWESASLLRSEETKENEGFTVTAEGKGQGTL
SVVTMYHAKAKGQLTCNKFDLKVTIKPAPETEKRPQDAKNTMILEICTRYRGDQDATMSI
LDISMMTGFVPDTDDLKQLANGVDRYISKYELDKAFSDRNTLIIYLDKVSHSEDDCIAFK
VHQYFNVELIQPGAVKVYAYYNLAESCTRFYHPEKEDGKLNKLCRDELCRCAEENCFIQK
LDDKVTLEERLDKACEPGVDYVYKTRLVKAQLSNDFDEYIMAIEQIIKSGSDEVQVGQQR
TFISPIKCREALKLEERKHYLMWGLSSDFWGEKPNLSYIIGKDTWVEHWPEEDECQDEEN
QKQCQDLGTFTENMVVFGCPN

Vùng không đổi IgG1 của người (SEQ ID NO:34)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Vùng không đổi IgG1 của người E233A/L235A (SEQ ID NO:35)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPALAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Vùng không đổi IgG1 của người L234A/L235A (SEQ ID NO:36)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
AGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Trình tự axit amin C3 chuột cống có trình tự tín hiệu dự đoán được gạch chân (SEQ ID NO:37)

MGPTSGSQLLVLLLLLASSLLALGSPMYSIITPNVLRLESEETFILEAHDAQGDVPVTVT
VQDFLKKQVLTSEKTVLTGATGHLNRVFIKIPASKEFNADKGHKYVTVVANFGATVVEKA
VLVSFQSGYLFIQTDKTIYTPGSTVFYRIFTVDNNLLPVGKTVVIVIETPDGVPIKRDIL
SSHNQYGILPLSWNIPELVNMGQWKIRAFYEHAPKQTFSAEFEVKEYVLPSFEVLVEPTE
KFYYIHGPKGLEVSITARFLYGKNVDGTAFVIFGVQDEDKKISLALSLTRVLIEDGSGEA
VLSRKVLMDGVRPSSPEALVGKSLYVSVTVILHSGSDMVEAERSGIPIVTSPYQIHFTKT
PKFFKPAMPFDLMVFVTNPDGSPARRVPVVTQGSDAQALTQDDGVAKLSVNTPNNRQPLT
ITVSTKKEGIPDARQATRTMQAQPYSTMHNSNNYLHLSVSRVELKPGDNLNVNFHLRTDA
GQEAKIRYYTYLVMNKGKLLKAGRQVREPGQDLVVLSLPITPEFIPSFRLVAYYTLIGAN
GQREVVADSVWVDVKDSCVGTLVVKGDPRDNRQPAPGHQTTLRIEGNQGARVGLVAVDKG
VFVLNKKNKLTQSKIWDVVEKADIGCTPGSGKNYAGVFMDAGLTFKTNQGLQTDQREDPE
CAKPAARRRRSVQLMERRMDKAGQYTDKGLRKCCEDGMRDIPMPYSCQRRARLITQGESC
LKAFMDCCNYITKLREQHRRDHVLGLARSDVDEDIIPEEDIISRSHFPESWLWTIEELKE
PEKNGISTKVMNIFLKDSITTWEILAVSLSDKKGICVADPYEITVMQDFFIDLRLPYSVV

RNEQVEIRAVLFNYREQEKLKVRVELLHNPAFCSMATAKKRYYQTIEIPPKSSVAVPYVI
VPLKIGLQEVEVKAAVFNHFISDGVKKILKVVPEGMRVNKTVAVRTLDPEHLNQGGVQRE
DVNAADLSDQVPDTDSETRILLQGTPVAQMAEDAVDGERLKHLIVTPSGCGEQNMIGMTP
TVIAVHYLDQTEQWEKFGLEKRQEALELIKKGYTQQLAFKQPISAYAAFNNRPPSTWLTA
MWSRSFSLAANLIAIDSQVLCGAVKWLILEKQKPDGVFQEDGPVIHQEMIGGFRNTKEAD
VSLTAFVLIALQEARDICEGQVNSLPGSINKAGEYLEASYLNLQRPYTVAIAGYALALMN
KLEEPYLTKFLNTAKDRNRWEEPGQQLYNVEATSYALLALLLLKDFDSVPPVVRWLNDER
YYGGGYGSTQATFMVFQALAQYRADVPDHKDLNMDVSLHLPSRSSPTVFRLLWESGSLLR
SEETKQNEGFSLTAKGKGQGTLSVVTVYHAKVKGKTTCKKFDLRVTIKPAPETAKKPQDA
KSSMILDICTRYLGDVDATMSILDISMMTGFIPDTNDLELLSSGVDRYISKYEMDKAFSN
KNTLIIYLEKISHSEEDCLSFKVHQFFNVGLIQPGSVKVYSYYNLEESCTRFYHPEKDDG
MLSKLCHNEMCRCAEENCFMHQSQDQVSLNERLDKACEPGVDYVYKTKLTTIELSDDFDE
YIMTIEQVIKSGSDEVQAGQERRFISHVKCRNALKLQKGKQYLMWGLSSDLWGEKPNTSY
IIGKDTWVEHWPEAEERQDQKNQKQCEDLGAFTETMVVFGCPN

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 3D8 (SEQ ID NO:91)

EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKASGYSFTGYNMNWVKQSHGKSLEWIGNINPYYGSTNY
NQKFKGKATLTVDKSSTTAYMQLDSLTSEDSAVYYCARGYYGGNYPFAYWGQGTLVTVSA

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 3D8 (SEQ ID NO:92)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPS
RFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHYYGTPYTFGGGSKVEIK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 3G8 (SEQ ID NO:93)

EIQLQQSGAELVKPGASVKISCMASGYSFTGYNMNWVKQSHGKGLEWIGNINPYYDSTSY
NQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARENYDFVGFAYWGQGTLVTVSA

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 3G8 (SEQ ID NO:94)

QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYMHWFQQKPGSSPKPWIYVTSNLASGVPPR
FSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWSTNPLTFGAGTKLELK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 15C12 (SEQ ID NO:95)

EIQLQQSGAELEKPGASVKISCKASGYSFTGYNMHWVKQSHGKSLEWIGNINPYYGTTNS
NQKFEDKATLTVDKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARGIYYYGTGYPYFDFWGQGTTLT
VSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 15C12 (SEQ ID NO:96)

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDINNYLNWYLQKPDGTVKLLIYYTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDLATYFCQQGITLPWTFGGGTKLEIK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 27A8 (SEQ ID NO:97)

QVQLLQPGAEFVKPGASVKLSCKASGYTFTDYWINWVKQRPGQGLEWIGNIYPGSTSANY
NEKFKSKATLTIDTSSITAYMQLSSLTSDDSAVYYCARYGYDSWFAYWGQGTLVTVSA

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 27A8 (SEQ ID NO:98)

DVVLTQTPLSLPVNIGDQASISCKSTKSLLNSDGFTYLDWFLQKPGQSPHLLIYLVSNRF
SGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQSNYLPLTFGSGTKLEIK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 28C3 (SEQ ID NO:99)

QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYAFNSCWMNWVKQRPGKGLEWIGRIYPGDGDTNY
NGKFKGKATLTADKSSTTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAREGRNYGYEDYWGQGTTLTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 28C3 (SEQ ID NO:100)

DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASDLES
GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQANEDPRTFGGGTKLEIK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 38F5 (SEQ ID NO:101)

EVMLVESGGALVKPGGSLKLSCTASGFTFSNYAMSWVRQTPEKRLEWVAQTISSGGRYTY
YPDSVKGRFTISRDNARNTLYLQMSSLRSEDTAMYYCVRRYYGNSYWYFDVWGAGTTVTV
SS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 38F5 (SEQ ID NO:102)

DIVMTQSPSSLSVSAGEKVTMNCKSSQSLLNSGNQKHYLTWYQQKPGQPPKLLIYGASTR
GSGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDHSYPYTFGGGTKLEIK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 62B11 (SEQ ID NO:103)

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSSYTMSWVRQTPEKRLEWVAYISSGGGTTYY
PDTVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMSSLRSEDTAMYSCARRYYRGSSLWYFDVWGAGTTVTV
SS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 62B11 (SEQ ID NO:104)

DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSCKSSQSLFNSGSQKNFLTWYQQRPGQPPKLLIYWASTR
ESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYCQNDYSYPLTFGAGTKLELK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 62F2 (SEQ ID NO:105)

DVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVTGYSITSGYSLHWIRQFPGNKLEWMGYIHYSGSTNY
NPSLKSRISITRDTSKNQFFLKLNSVTSEDTATYHCARAWDYLDYWGQGTTLTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 62F2 (SEQ ID NO:106)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRASENIYSQLAWYQQKQGKSPQLLVYDAKTLAEGVPS
RFSGSGSDTQFSLKIISLQPEDFGRYYCHHHFGILYTFGGGTKLEMK

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng 63A3 (SEQ ID NO:107)

DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYIRYDGSNNY
NPSLKNRISITRDTSKNQVFLKLNSVTPEDTATYYCARHYGYDGGAFDFWGQGTTLTVSS

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ 63A3 (SEQ ID NO:108)

DIQMTQSPASLSASVGETVTITCRTSENIYNYLVWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLEEGVPS
RFSGSGSGTQFSLKVNSLQPEDFGSYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK

Vùng không đổi IgG1 người L234A/L235A/P329G (SEQ ID NO:109)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA
AGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
QYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Vùng biến đổi chuỗi nặng dsscFv Hz38G10 (SEQ ID NO:110)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Vùng biến đổi chuỗi nặng dsscFv Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:111)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNAGTTY
NQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Vùng biến đổi chuỗi nhẹ dsscFv Hz38G10 (SEQ ID NO:112)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIK

dsscFv Hz38G10 (SEQ ID NO:113)

MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGG
GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGG
TTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

dsscFv Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:114)

MDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGG
GGSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNAG
TTYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

Cầu nối (SEQ ID NO:115)

GGGGS

Cầu nối (SEQ ID NO:116)

GGGGSGGGGS

Cầu nối (SEQ ID NO:117)

GGGGSGGGGSGGGGS

Cầu nối (SEQ ID NO:118)

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

dsscFv Hz38G10 (SEQ ID NO:119)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGG
GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNGGT
TYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

dsscFv Hz38G10(G56A) (SEQ ID NO:229)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASENVDTYVSWYQQKPGKAPKLLIYGASNRYTGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYHCGQSHSYPLTFGCGTKLEIKGGGGSGGGGSGGG
GSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDFYMDWVRQAPGQCLEWMGYIYPHNAGT
TYNQQFTGRVTITVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARRGGFDFDYWGQGTLVTVSS

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

2. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa:

(a) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:14, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(b) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:131, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(c) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:132, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(d) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:14, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(e) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:133, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2

chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129.

3. Kháng thể theo điểm 1, trong đó:

(i) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21;

(ii) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(iii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

4. Kháng thể theo điểm 1, trong đó:

(i) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21;

(ii) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(iii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

5. Kháng thể theo điểm 1, mà là kháng thể khảm hoặc kháng thể đã được làm giống như của người.

6. Kháng thể theo điểm 1, mà là kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đa đặc hiệu.

7. Kháng thể theo điểm 1, mà là Fab, Fab′, $F(ab')_2$, Fv, scFv, $(scFv)_2$, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể có vùng biến đổi kép, hoặc nhị thể.

8. Kháng thể theo điểm 1, mà là scFv chứa VH và VL, trong đó VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:111 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:112.

9. Kháng thể theo điểm 1, mà là kháng thể IgG1, kháng thể IgG2, hoặc kháng thể IgG4.

10. Kháng thể theo điểm 1, mà có ít nhất là một hoặc nhiều tính chất trong số các tính chất dưới đây:

(i) không liên kết C3b ở mức độ phát hiện được;

(ii) liên kết C3 với ái lực mà mạnh hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của kháng thể với C3b;

(iii) liên kết C3 với ái lực mà mạnh hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của kháng thể với C3b;

(iv) là chất đối kháng của C3;

(v) ức chế hoạt tính của C3;

(vi) ức chế sự hoạt hóa bổ trợ;

(v) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ kinh điển;

(vi) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ thay thế; và

(vii) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ kinh điển và chu trình bổ trợ thay thế.

11. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

12. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:29 và chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:31.

13. Đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv), chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:114.

14. Đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv), chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:229.

15. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa:

(a) VH chứa VH CDR1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18, và VL chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(b) VH chứa VH CDR1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20, và VL chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(c) VH chứa VH CDR1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23, và VL chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(d) VH chứa VH CDR1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24, và VL chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(e) VH chứa VH CDR1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22, và VL chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

16. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa:

(a) (1) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:8, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(2) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:123, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(3) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:124, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(4) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:8, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(5) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:125, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu

ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129;

(b) (1) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:13, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(2) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:123, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(3) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:124, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(4) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:13, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(5) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:130, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129;

(c) (1) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:16, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(2) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:137, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(3) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:138, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(4) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:16, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(5) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:139, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129;

(d) (1) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:17, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(2) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:140, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(3) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:141, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10,

VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(4) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:17, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(5) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:142, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129; hoặc

(e) (1) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:15, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(2) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:120, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:134, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(3) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:135, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12;

(4) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:15, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12; hoặc

(5) (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:122, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:136, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu

ở SEQ ID NO:126; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:127, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:128, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:129.

17. Kháng thể theo điểm 15, trong đó:

(i) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18;

(ii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20;

(iii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23;

(iv) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24;

(v) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22;

(vi) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(vii) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(viii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(ix) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(x) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(xi) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(xii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 80% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

18. Kháng thể theo điểm 15, trong đó:

(i) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18;

(ii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20;

(iii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23;

(iv) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24;

(v) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22;

(vi) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(vii) VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(viii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(ix) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(x) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(xi) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(xii) VH có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22 và VL có mức độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90% với trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

19. Kháng thể theo điểm 15, trong đó:

(i) VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:18 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:19;

(ii) VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:20 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25;

(iii) VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:23 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25; hoặc

(iv) VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:24 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

20. Kháng thể theo điểm 15, mà là scFv chứa VH và VL, trong đó VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:110 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:112.

21. Kháng thể theo điểm 15, mà là scFv chứa trình tự axit amin of SEQ ID NO:113 or SEQ ID NO:119.

22. Kháng thể theo điểm 15, mà là kháng thể khảm hoặc kháng thể đã được làm giống như của người.

23. Kháng thể theo điểm 15, mà là kháng thể đặc hiệu kép hoặc kháng thể đa đặc hiệu.

24. Kháng thể theo điểm 15, mà là Fab, Fab′, F(ab′)2, Fv, scFv, (scFv)2, kháng thể đơn chuỗi, kháng thể có vùng biến đổi kép, hoặc nhị thể.

25. Kháng thể theo điểm 15, mà là kháng thể IgG1, kháng thể IgG2, hoặc kháng thể IgG4.

26. Kháng thể theo điểm 15, mà có ít nhất là một hoặc nhiều tính chất trong số các tính chất dưới đây:

(i) không liên kết C3b ở mức độ phát hiện được;

(ii) liên kết C3 với ái lực mà mạnh hơn ít nhất là 50 lần so với ái lực của kháng thể với C3b;

(iii) liên kết C3 với ái lực mà mạnh hơn ít nhất là 100 lần so với ái lực của kháng thể với C3b;

(iv) là chất đối kháng của C3;

(v) ức chế hoạt tính của C3;

(vi) ức chế sự hoạt hóa bổ trợ;

(vii) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ kinh điển;

(viii) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ thay thế; và

(ix) ức chế sự hoạt hóa của chu trình bổ trợ kinh điển và chu trình bổ trợ thay thế.

27. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa VH chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:22 và VL chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

28. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2), trong đó kháng thể chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, trong đó:

(a) chuỗi nặng chứa VH chứa trình tự axit amin nêu ở một trong số các SEQ ID NO:20 và 22 đến 24 và vùng ổn định của chuỗi nặng chứa trình tự axit amin nêu ở một trong số các SEQ ID NO: 34 đến 36 và 109; và

(b) chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31.

29. Kháng thể theo điểm 2, trong đó:

(i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:121, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:14, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12.

30. Kháng thể theo điểm 2, trong đó: (i) VH chứa VH CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:7, VH CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:14, và VH CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:9; và (ii) VL chứa VL CDR1 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:10, VL CDR2 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:11, và VL CDR3 chứa trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:12.

31. Dược phẩm chứa kháng thể và tá dược dược dụng, trong đó kháng thể là kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2, 8, 11, 12, 15, 16, 19, 27, 28.

32. Dược phẩm chứa scFv và tá dược dược dụng, trong đó scFv là scFv theo điểm 13 hoặc điểm 14.

33. Dược phẩm chứa kháng thể, trong đó kháng thể là kháng thể theo điểm 29 hoặc điểm 30.

34. Các polynucleotit hoặc polynucleotit đã được phân lập mã hóa kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, 15-28, 29, và 30 hoặc scFv theo điểm 13 hoặc điểm 14.

35. Vật truyền hoặc các vật truyền chứa polynucleotit hoặc các polynucleotit theo điểm 34.

36. Tế bào đã được phân lập chứa polynucleotit hoặc các polynucleotit theo điểm 34 hoặc vật truyền hoặc các vật truyền theo điểm 35.

37. Phương pháp tạo ra kháng thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-12, 15-28, 29, và 30 hoặc scFv theo điểm 13 hoặc điểm 14, trong đó phương pháp này bao gồm việc nuôi cấy tế bào theo điểm 36 và phân lập kháng thể hoặc scFv.

38. Phương pháp theo điểm 37, trong đó phương pháp còn bao gồm việc bào chế kháng thể hoặc scFv ở dạng dược phẩm vô trùng.

39. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để điều trị rối loạn ở mắt, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

40. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để điều trị rối loạn ở mắt được chọn từ nhóm bao gồm: thoái hóa điểm vàng (bệnh hoàng điểm), bệnh võng mạc do đái tháo đường, bệnh võng mạc do sinh non, loãng dưỡng điểm vàng, loạn dưỡng võng mạc, viêm màng mạch nho, viêm giác mạc, viêm củng mạc, viêm võng mạc sắc tố, tân mạch hắc mạc, tân mạch võng mạc, và viêm mắt, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

41. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để điều trị rối loạn ở mắt là thoái hóa điểm vàng, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit

amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

42. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để điều trị rối loạn ở mắt là thoái hóa điểm vàng tuổi già (AMD), trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

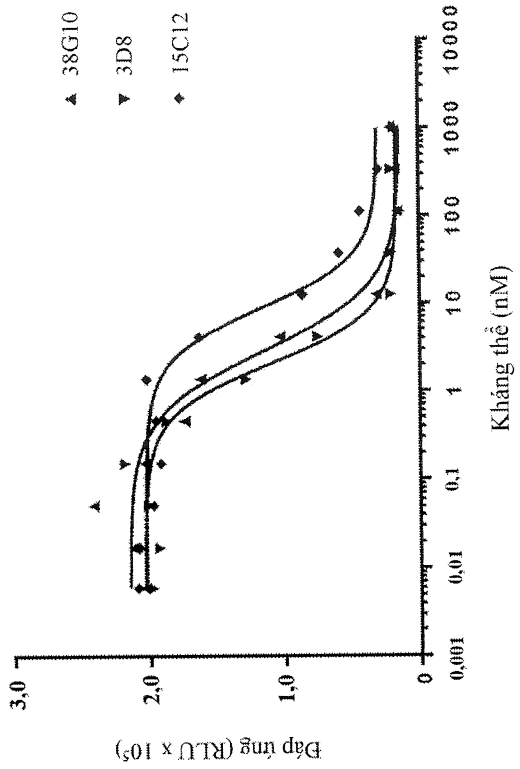
43. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để ức chế hoặc ngăn chặn sự hình thành drusen ở mắt của đối tượng, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

44. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để ức chế hoặc ngăn chặn teo biểu mô sắc tố võng mạc ở mắt của đối tượng, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

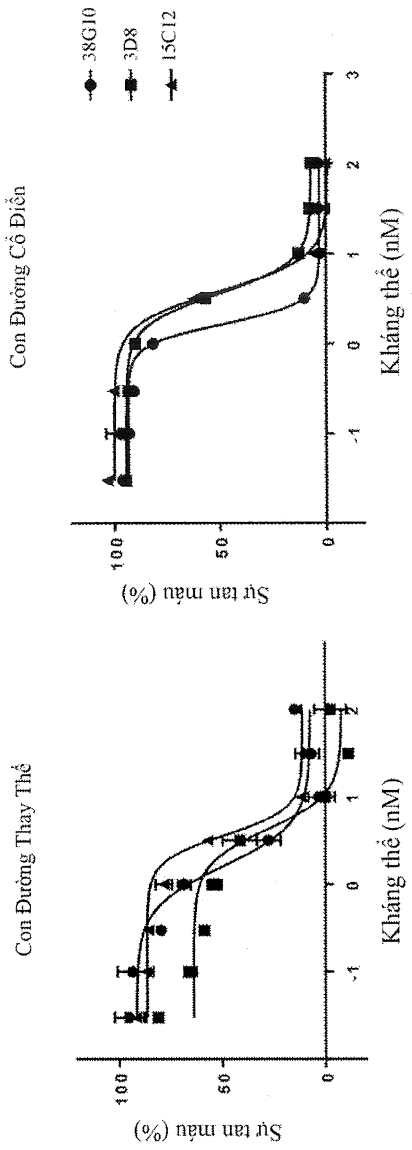
45. Kháng thể mà liên kết đặc hiệu thành phần bổ trợ C3 của người (SEQ ID NO:2) để ức chế hoạt hóa bổ thể ở mắt của đối tượng, trong đó kháng thể chứa: vùng biến đổi của chuỗi nặng (VH) chứa vùng xác định tính bổ trợ của VH (CDR)1, VH CDR2, và VH CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:21, và vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (VL) chứa VL CDR1, VL CDR2, và VL CDR3 từ trình tự axit amin nêu ở SEQ ID NO:25.

Hình 1

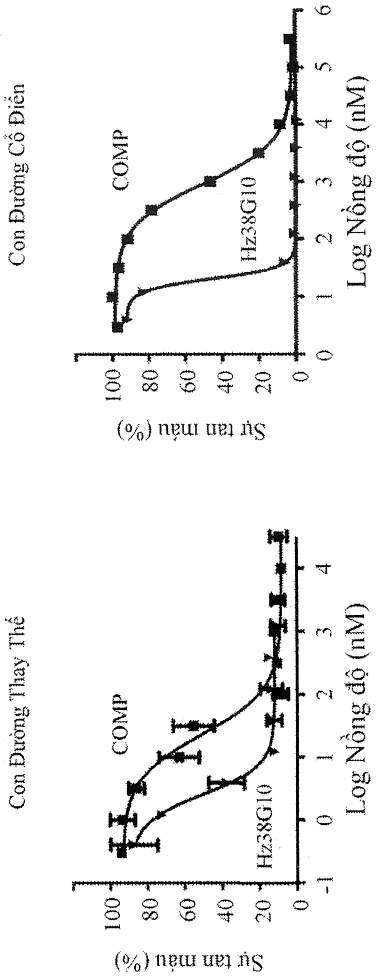
Thử Nghiệm Giải Phóng C3a



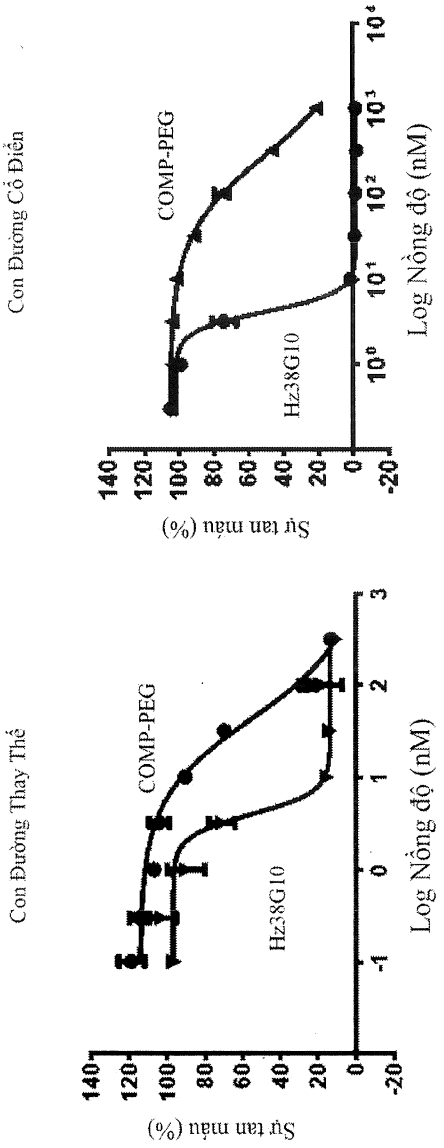
Hình 2


Con Đường Cổ Điển
38G10
3D8
15C12
Sự tan máu (%)
100
50
0
-1
0
1
2
3
Kháng thể (nM)
Con Đường Thay Thế
Sự tan máu (%)
100
50
0
-1
0
1
2
Kháng thể (nM)

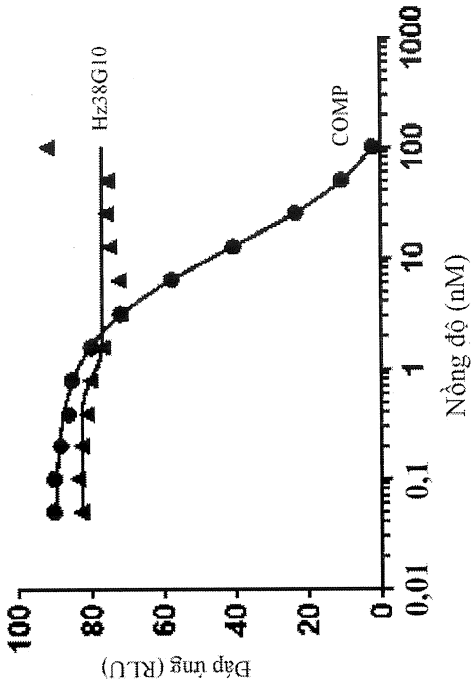
Hình 3

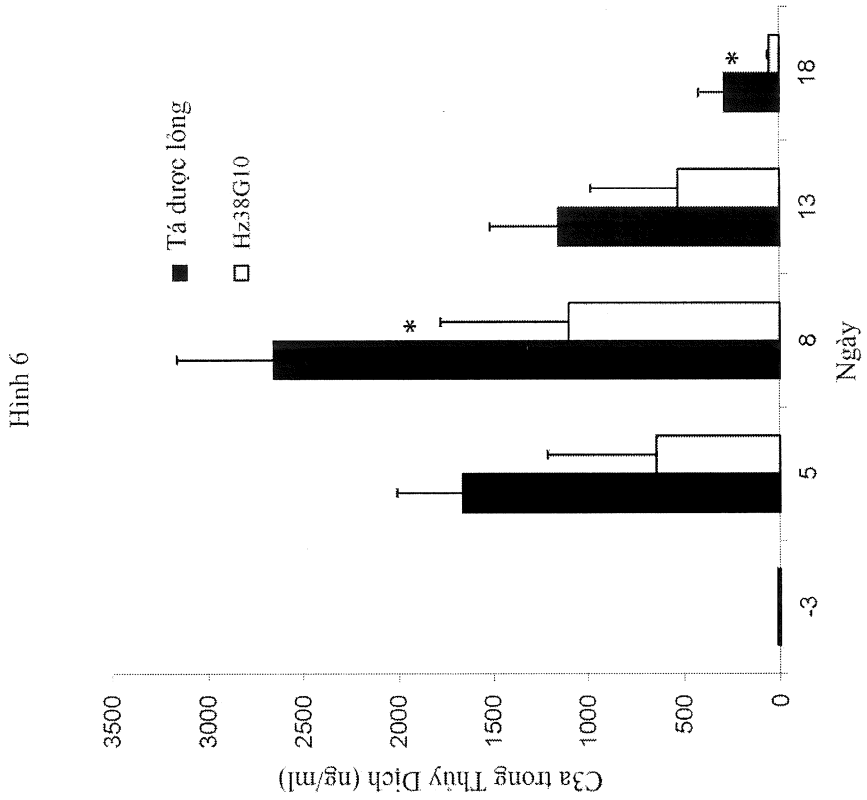

Con Đường Cổ Điển
COMP
Hz38G10
Sự tan máu (%)
Log Nồng độ (nM)
Con Đường Thay Thế
COMP
Hz38G10
Sự tan máu (%)
Log Nồng độ (nM)

Hình 4


Con Đường Cổ Điển
Sự tan máu (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
COMP-PEG
Hz38G10
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
Log Nồng độ (nM)
Con Đường Thay Thế
Sự tan máu (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
-20
COMP-PEG
Hz38G10
-1
0
1
2
3
Log Nồng độ (nM)

Hình 5


Đáp ứng (RLU)
100
80
60
40
20
0
0,01
0,1
1
10
100
1000
Nồng độ (nM)
Hz38G10
COMP


C3a trong Thủy Dịch (ng/ml)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
-3
5
8
13
18
Ngày
Tá dược lỏng
Hz38G10
*
*

Hình 6

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> NGM BIOPHARMACEUTICALS, INC.

<120> KHÁNG THỂ MÀ LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU THÀNH PHẦN BỔ TRỢ C3 CỦA NGƯỜI, DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP TẠO RA KHÁNG THỂ NÀY

<130> 47702-0011WO1

<140>
<141>

<150> 62/652,253
<151> 03/04/2018

<160> 232

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 1663
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1
Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Thr His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn
20 25 30

Ile Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp
35 40 45

Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly
50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr
65 70 75 80

Asn His Met Gly Asn Val Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe
85 90 95

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

Gly Thr Gln Val Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly
115 120 125

Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr
130 135 140

```
Val Leu Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly
145                 150                 155                 160

Arg Thr Val Met Val Asn Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys
                165                 170                 175

Gln Asp Ser Leu Ser Ser Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser
            180                 185                 190

Trp Asp Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala
        195                 200                 205

Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val
    210                 215                 220

Lys Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu
225                 230                 235                 240

Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr
                245                 250                 255

Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile
            260                 265                 270

Phe Gly Ile Gln Asp Gly Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu
        275                 280                 285

Lys Arg Ile Pro Ile Glu Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg
    290                 295                 300

Lys Val Leu Leu Asp Gly Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val
305                 310                 315                 320

Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser
                325                 330                 335

Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
            340                 345                 350

Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met
        355                 360                 365

Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
```

```
    370                 375                 380

Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
                405                 410                 415

Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser
            420                 425                 430

Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr
        435                 440                 445

Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu
    450                 455                 460

Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465                 470                 475                 480

Arg Ala His Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
                485                 490                 495

Lys Gly Arg Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
            500                 505                 510

Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser
        515                 520                 525

Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg
    530                 535                 540

Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545                 550                 555                 560

Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val
                565                 570                 575

Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg
            580                 585                 590

Val Val Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
        595                 600                 605
```

```
Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
    610                 615                 620

Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625                 630                 635                 640

Asp Ala Gly Leu Thr Phe Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln
                645                 650                 655

Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
            660                 665                 670

Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro Lys
        675                 680                 685

Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg
    690                 695                 700

Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala Cys
705                 710                 715                 720

Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg
                725                 730                 735

Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp
            740                 745                 750

Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro
        755                 760                 765

Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys Asn
    770                 775                 780

Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr
785                 790                 795                 800

Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys
                805                 810                 815

Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp
            820                 825                 830

Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg
        835                 840                 845
```

```
Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val
    850                 855                 860

Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys Arg
865                 870                 875                 880

Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val
                885                 890                 895

Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val
            900                 905                 910

Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser
        915                 920                 925

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val
    930                 935                 940

Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu
945                 950                 955                 960

Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser
                965                 970                 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
            980                 985                 990

Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu  Lys His Leu Ile Val  Thr Pro Ser
        995                 1000                1005

Gly Cys  Gly Glu Gln Asn Met  Ile Gly Met Thr Pro  Thr Val Ile
    1010                1015                1020

Ala Val  His Tyr Leu Asp Glu  Thr Glu Gln Trp Glu  Lys Phe Gly
    1025                1030                1035

Leu Glu  Lys Arg Gln Gly Ala  Leu Glu Leu Ile Lys  Lys Gly Tyr
    1040                1045                1050

Thr Gln  Gln Leu Ala Phe Arg  Gln Pro Ser Ser Ala  Phe Ala Ala
    1055                1060                1065

Phe Val  Lys Arg Ala Pro Ser  Thr Trp Leu Thr Ala  Tyr Val Val
    1070                1075                1080
```

```
Lys Val  Phe Ser Leu Ala Val  Asn Leu Ile Ala Ile  Asp Ser Gln
    1085                1090                1095

Val Leu  Cys Gly Ala Val Lys  Trp Leu Ile Leu Glu  Lys Gln Lys
    1100                1105                1110

Pro Asp  Gly Val Phe Gln Glu  Asp Ala Pro Val Ile  His Gln Glu
    1115                1120                1125

Met Ile  Gly Gly Leu Arg Asn  Asn Asn Glu Lys Asp  Met Ala Leu
    1130                1135                1140

Thr Ala  Phe Val Leu Ile Ser  Leu Gln Glu Ala Lys  Asp Ile Cys
    1145                1150                1155

Glu Glu  Gln Val Asn Ser Leu  Pro Gly Ser Ile Thr  Lys Ala Gly
    1160                1165                1170

Asp Phe  Leu Glu Ala Asn Tyr  Met Asn Leu Gln Arg  Ser Tyr Thr
    1175                1180                1185

Val Ala  Ile Ala Gly Tyr Ala  Leu Ala Gln Met Gly  Arg Leu Lys
    1190                1195                1200

Gly Pro  Leu Leu Asn Lys Phe  Leu Thr Thr Ala Lys  Asp Lys Asn
    1205                1210                1215

Arg Trp  Glu Asp Pro Gly Lys  Gln Leu Tyr Asn Val  Glu Ala Thr
    1220                1225                1230

Ser Tyr  Ala Leu Leu Ala Leu  Leu Gln Leu Lys Asp  Phe Asp Phe
    1235                1240                1245

Val Pro  Pro Val Val Arg Trp  Leu Asn Glu Gln Arg  Tyr Tyr Gly
    1250                1255                1260

Gly Gly  Tyr Gly Ser Thr Gln  Ala Thr Phe Met Val  Phe Gln Ala
    1265                1270                1275

Leu Ala  Gln Tyr Gln Lys Asp  Ala Pro Asp His Gln  Glu Leu Asn
    1280                1285                1290

Leu Asp  Val Ser Leu Gln Leu  Pro Ser Arg Ser Ser  Lys Ile Thr
```

1295 1300 1305

His Arg Ile His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu
1310 1315 1320

Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly
1325 1330 1335

Gln Gly Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys
1340 1345 1350

Asp Gln Leu Thr Cys Asn Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys
1355 1360 1365

Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr
1370 1375 1380

Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala
1385 1390 1395

Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ala Pro
1400 1405 1410

Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr
1415 1420 1425

Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr
1430 1435 1440

Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys
1445 1450 1455

Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln
1460 1465 1470

Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser
1475 1480 1485

Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn
1490 1495 1500

Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys
1505 1510 1515

Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu
1520 1525 1530

Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg
1535 1540 1545

Leu Val Lys Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met
1550 1555 1560

Ala Ile Glu Gln Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val
1565 1570 1575

Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala
1580 1585 1590

Leu Lys Leu Glu Glu Lys Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser
1595 1600 1605

Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly
1610 1615 1620

Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln
1625 1630 1635

Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr
1640 1645 1650

Glu Ser Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn
1655 1660

<210> 2
<211> 1641
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 2
Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn Ile Leu Arg Leu Glu Ser
1 5 10 15

Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp Ala Gln Gly Asp Val Pro
20 25 30

Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly Lys Lys Leu Val Leu Ser
35 40 45

Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr Asn His Met Gly Asn Val

50 55 60

Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe Lys Ser Glu Lys Gly Arg
65 70 75 80

Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe Gly Thr Gln Val Val Glu
85 90 95

Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr Leu Phe Ile Gln Thr
100 105 110

Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val Leu Tyr Arg Ile Phe
115 120 125

Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Met Val Asn
130 135 140

Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160

Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
165 170 175

Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
180 185 190

Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
195 200 205

Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
210 215 220

Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe Gly Ile Gln Asp Gly
245 250 255

Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu Lys Arg Ile Pro Ile Glu
260 265 270

Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg Lys Val Leu Leu Asp Gly
275 280 285

```
Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val Gly Lys Ser Leu Tyr Val
    290                 295                 300

Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser Asp Met Val Gln Ala Glu
305                 310                 315                 320

Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr Gln Ile His Phe Thr
                325                 330                 335

Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met Pro Phe Asp Leu Met Val
            340                 345                 350

Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Tyr Arg Val Pro Val Ala
        355                 360                 365

Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu Thr Gln Gly Asp Gly Val
    370                 375                 380

Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser Gln Lys Pro Leu Ser Ile
385                 390                 395                 400

Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser Glu Ala Glu Gln Ala Thr
                405                 410                 415

Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr Val Gly Asn Ser Asn Asn
            420                 425                 430

Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr
        435                 440                 445

Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp Arg Ala His Glu Ala Lys
    450                 455                 460

Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly Arg Leu Leu Lys
465                 470                 475                 480

Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp Leu Val Val Leu Pro
                485                 490                 495

Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg Leu Val Ala Tyr
            500                 505                 510

Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg Glu Val Val Ala Asp Ser
        515                 520                 525
```

```
Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
    530                 535                 540

Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val Pro Gly Gln Gln Met Thr
545                 550                 555                 560

Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Val Leu Val Ala Val
                565                 570                 575

Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
            580                 585                 590

Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
        595                 600                 605

Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
    610                 615                 620

Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625                 630                 635                 640

Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys
                645                 650                 655

Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys
            660                 665                 670

Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg
        675                 680                 685

Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp
    690                 695                 700

Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg Gln His Ala Arg Ala Ser
705                 710                 715                 720

His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu
                725                 730                 735

Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Asn
            740                 745                 750

Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu
        755                 760                 765
```

```
Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala
    770                 775                 780

Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu
785                 790                 795                 800

Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser
                805                 810                 815

Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr
            820                 825                 830

Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro
        835                 840                 845

Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val
    850                 855                 860

Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro
865                 870                 875                 880

Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His
                885                 890                 895

His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu
            900                 905                 910

Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu
        915                 920                 925

Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp
    930                 935                 940

Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu
945                 950                 955                 960

Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu
                965                 970                 975

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

Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val  Ile Ala Val His Tyr  Leu Asp Glu
```

995 1000 1005

Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala
1010 1015 1020

Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg
1025 1030 1035

Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser
1040 1045 1050

Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser Leu Ala Val
1055 1060 1065

Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala Val Lys
1070 1075 1080

Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu
1085 1090 1095

Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn
1100 1105 1110

Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser
1115 1120 1125

Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu
1130 1135 1140

Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr
1145 1150 1155

Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala
1160 1165 1170

Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe
1175 1180 1185

Leu Thr Thr Ala Lys Asp Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys
1190 1195 1200

Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu
1205 1210 1215

```
Leu Gln  Leu Lys Asp Phe Asp  Phe Val Pro Pro Val  Val Arg Trp
    1220                 1225                 1230

Leu Asn  Glu Gln Arg Tyr Tyr  Gly Gly Gly Tyr Gly  Ser Thr Gln
    1235                 1240                 1245

Ala Thr  Phe Met Val Phe Gln  Ala Leu Ala Gln Tyr  Gln Lys Asp
    1250                 1255                 1260

Ala Pro  Asp His Gln Glu Leu  Asn Leu Asp Val Ser  Leu Gln Leu
    1265                 1270                 1275

Pro Ser  Arg Ser Ser Lys Ile  Thr His Arg Ile His  Trp Glu Ser
    1280                 1285                 1290

Ala Ser  Leu Leu Arg Ser Glu  Glu Thr Lys Glu Asn  Glu Gly Phe
    1295                 1300                 1305

Thr Val  Thr Ala Glu Gly Lys  Gly Gln Gly Thr Leu  Ser Val Val
    1310                 1315                 1320

Thr Met  Tyr His Ala Lys Ala  Lys Asp Gln Leu Thr  Cys Asn Lys
    1325                 1330                 1335

Phe Asp  Leu Lys Val Thr Ile  Lys Pro Ala Pro Glu  Thr Glu Lys
    1340                 1345                 1350

Arg Pro  Gln Asp Ala Lys Asn  Thr Met Ile Leu Glu  Ile Cys Thr
    1355                 1360                 1365

Arg Tyr  Arg Gly Asp Gln Asp  Ala Thr Met Ser Ile  Leu Asp Ile
    1370                 1375                 1380

Ser Met  Met Thr Gly Phe Ala  Pro Asp Thr Asp Asp  Leu Lys Gln
    1385                 1390                 1395

Leu Ala  Asn Gly Val Asp Arg  Tyr Ile Ser Lys Tyr  Glu Leu Asp
    1400                 1405                 1410

Lys Ala  Phe Ser Asp Arg Asn  Thr Leu Ile Ile Tyr  Leu Asp Lys
    1415                 1420                 1425

Val Ser  His Ser Glu Asp Asp  Cys Leu Ala Phe Lys  Val His Gln
    1430                 1435                 1440
```

Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr
1445 1450 1455

Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro
1460 1465 1470

Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu
1475 1480 1485

Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp
1490 1495 1500

Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly
1505 1510 1515

Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys Val Gln Leu Ser
1520 1525 1530

Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala Ile Glu Gln Thr Ile Lys
1535 1540 1545

Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile
1550 1555 1560

Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu Glu Glu Lys Lys
1565 1570 1575

His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys
1580 1585 1590

Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val Glu His
1595 1600 1605

Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln
1610 1615 1620

Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly
1625 1630 1635

Cys Pro Asn
1640

<210> 3
<211> 645

<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 3

```
Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr Pro Asn Ile Leu Arg Leu Glu Ser
1               5                  10                  15

Glu Glu Thr Met Val Leu Glu Ala His Asp Ala Gln Gly Asp Val Pro
            20                  25                  30

Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly Lys Lys Leu Val Leu Ser
        35                  40                  45

Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr Asn His Met Gly Asn Val
    50                  55                  60

Thr Phe Thr Ile Pro Ala Asn Arg Glu Phe Lys Ser Glu Lys Gly Arg
65                  70                  75                  80

Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe Gly Thr Gln Val Val Glu
                85                  90                  95

Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr Leu Phe Ile Gln Thr
            100                 105                 110

Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val Leu Tyr Arg Ile Phe
        115                 120                 125

Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Met Val Asn
    130                 135                 140

Ile Glu Asn Pro Glu Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145                 150                 155                 160

Gln Asn Gln Leu Gly Val Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
                165                 170                 175

Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
            180                 185                 190

Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
    210                 215                 220
```

```
Asn Glu Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly
225                 230                 235                 240

Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe Gly Ile Gln Asp Gly
                245                 250                 255

Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu Lys Arg Ile Pro Ile Glu
            260                 265                 270

Asp Gly Ser Gly Glu Val Val Leu Ser Arg Lys Val Leu Leu Asp Gly
        275                 280                 285

Val Gln Asn Pro Arg Ala Glu Asp Leu Val Gly Lys Ser Leu Tyr Val
    290                 295                 300

Ser Ala Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser Asp Met Val Gln Ala Glu
305                 310                 315                 320

Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr Gln Ile His Phe Thr
                325                 330                 335

Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met Pro Phe Asp Leu Met Val
            340                 345                 350

Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Tyr Arg Val Pro Val Ala
        355                 360                 365

Val Gln Gly Glu Asp Thr Val Gln Ser Leu Thr Gln Gly Asp Gly Val
    370                 375                 380

Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser Gln Lys Pro Leu Ser Ile
385                 390                 395                 400

Thr Val Arg Thr Lys Lys Gln Glu Leu Ser Glu Ala Glu Gln Ala Thr
                405                 410                 415

Arg Thr Met Gln Ala Leu Pro Tyr Ser Thr Val Gly Asn Ser Asn Asn
            420                 425                 430

Tyr Leu His Leu Ser Val Leu Arg Thr Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr
        435                 440                 445

Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp Arg Ala His Glu Ala Lys
    450                 455                 460
```

```
Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly Arg Leu Leu Lys
465                 470                 475                 480

Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp Leu Val Val Leu Pro
                485                 490                 495

Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg Leu Val Ala Tyr
            500                 505                 510

Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Ser Gly Gln Arg Glu Val Val Ala Asp Ser
        515                 520                 525

Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
    530                 535                 540

Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Val Pro Gly Gln Gln Met Thr
545                 550                 555                 560

Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Val Leu Val Ala Val
                565                 570                 575

Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
            580                 585                 590

Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
        595                 600                 605

Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
    610                 615                 620

Thr Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625                 630                 635                 640

Pro Gln Pro Ala Ala
                645
```

<210> 4
<211> 992
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 4

```
Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro
1               5                   10                  15
```

```
Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met
            20                  25                  30

Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala
        35                  40                  45

Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg
    50                  55                  60

Arg Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu
65                  70                  75                  80

Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe
                85                  90                  95

Pro Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu Pro Pro Lys
            100                 105                 110

Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile
        115                 120                 125

Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys Lys Gly Ile
    130                 135                 140

Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile
145                 150                 155                 160

Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile
                165                 170                 175

Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg
            180                 185                 190

Val Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Thr Lys
        195                 200                 205

Arg Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Val Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln Glu Val Glu
225                 230                 235                 240

Val Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys
                245                 250                 255
```

```
Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala
            260                 265                 270

Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly Val Gln Lys
        275                 280                 285

Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu
    290                 295                 300

Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr
305                 310                 315                 320

Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro
                325                 330                 335

Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile
            340                 345                 350

Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Leu
        355                 360                 365

Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln
    370                 375                 380

Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Val Lys
385                 390                 395                 400

Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser
                405                 410                 415

Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala
            420                 425                 430

Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln
        435                 440                 445

Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly Leu Arg Asn
    450                 455                 460

Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser Leu
465                 470                 475                 480

Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly
```

485 490 495

Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr Met Asn Leu
500 505 510

Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Gln Met
515 520 525

Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe Leu Thr Thr Ala Lys
530 535 540

Asp Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln Leu Tyr Asn Val Glu
545 550 555 560

Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln Leu Lys Asp Phe Asp
565 570 575

Phe Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly
580 585 590

Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala Leu
595 600 605

Ala Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln Glu Leu Asn Leu Asp
610 615 620

Val Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Thr His Arg Ile
625 630 635 640

His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr Lys Glu Asn
645 650 655

Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly Thr Leu Ser
660 665 670

Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp Gln Leu Thr Cys Asn
675 680 685

Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys
690 695 700

Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg
705 710 715 720

```
Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met
                725                 730                 735

Met Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn
            740                 745                 750

Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser
        755                 760                 765

Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu
    770                 775                 780

Asp Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu
785                 790                 795                 800

Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu
                805                 810                 815

Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn
            820                 825                 830

Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe
        835                 840                 845

Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys
    850                 855                 860

Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys
865                 870                 875                 880

Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala Ile Glu Gln
                885                 890                 895

Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln Gln Arg Thr
            900                 905                 910

Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu Glu Glu Lys
        915                 920                 925

Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys
    930                 935                 940

Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp
945                 950                 955                 960
```

Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln Cys Gln
965 970 975

Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn
980 985 990

<210> 5
<211> 915
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 5
Ser Asn Leu Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg
1 5 10 15

Ser Glu Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Asn Val Glu Asp Leu Lys Glu
20 25 30

Pro Pro Lys Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys
35 40 45

Asp Ser Ile Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Met Ser Asp Lys
50 55 60

Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp
65 70 75 80

Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln
85 90 95

Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu
100 105 110

Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala
115 120 125

Thr Thr Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser
130 135 140

Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Leu Gln
145 150 155 160

Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His His Phe Ile Ser Asp Gly
165 170 175

```
Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys
            180                 185                 190

Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Arg Glu Gly
        195                 200                 205

Val Gln Lys Glu Asp Ile Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro
    210                 215                 220

Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala
225                 230                 235                 240

Gln Met Thr Glu Asp Ala Val Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile
                245                 250                 255

Val Thr Pro Ser Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro
            260                 265                 270

Thr Val Ile Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys
        275                 280                 285

Phe Gly Leu Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly
    290                 295                 300

Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala
305                 310                 315                 320

Phe Val Lys Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys
                325                 330                 335

Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu
            340                 345                 350

Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly
        355                 360                 365

Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Ile Gly Gly
    370                 375                 380

Leu Arg Asn Asn Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu
385                 390                 395                 400

Ile Ser Leu Gln Glu Ala Lys Asp Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser
                405                 410                 415
```

```
Leu Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr
            420                 425                 430

Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu
        435                 440                 445

Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe Leu Thr
    450                 455                 460

Thr Ala Lys Asp Lys Asn Arg Trp Glu Asp Pro Gly Lys Gln Leu Tyr
465                 470                 475                 480

Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln Leu Lys
                485                 490                 495

Asp Phe Asp Phe Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg
            500                 505                 510

Tyr Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe
        515                 520                 525

Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp Ala Pro Asp His Gln Glu Leu
    530                 535                 540

Asn Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Thr
545                 550                 555                 560

His Arg Ile His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr
                565                 570                 575

Lys Glu Asn Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly
            580                 585                 590

Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Asp Gln Leu
        595                 600                 605

Thr Cys Asn Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala Pro Glu
    610                 615                 620

Thr Glu Lys Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile
625                 630                 635                 640

Cys Thr Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile Leu Asp
                645                 650                 655
```

```
Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ala Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln
            660                 665                 670

Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys
        675                 680                 685

Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser
    690                 695                 700

His Ser Glu Asp Asp Cys Leu Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn
705                 710                 715                 720

Val Glu Leu Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn
                725                 730                 735

Leu Glu Glu Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Glu Asp Gly
            740                 745                 750

Lys Leu Asn Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu Cys Arg Cys Ala Glu Glu
        755                 760                 765

Asn Cys Phe Ile Gln Lys Ser Asp Asp Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg
    770                 775                 780

Leu Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg
785                 790                 795                 800

Leu Val Lys Val Gln Leu Ser Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala
                805                 810                 815

Ile Glu Gln Thr Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln
            820                 825                 830

Gln Arg Thr Phe Ile Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu
        835                 840                 845

Glu Glu Lys Lys His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp
    850                 855                 860

Gly Glu Lys Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val
865                 870                 875                 880

Glu His Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys
```

885 890 895

Gln Cys Gln Asp Leu Gly Ala Phe Thr Glu Ser Met Val Val Phe Gly
900 905 910

Cys Pro Asn
915

<210> 6
<211> 77
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 6
Ser Val Gln Leu Thr Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Lys Tyr Pro
1 5 10 15

Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Glu Asn Pro Met
20 25 30

Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Phe Ile Ser Leu Gly Glu Ala
35 40 45

Cys Lys Lys Val Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg
50 55 60

Arg Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg
65 70 75

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 7
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp
1 5 10

<210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 8
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 9
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 9
Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr
1 5

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 10
Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 11
Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
1 5

<210> 12
<211> 9

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 12
Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 13
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 14
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 15
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit

tổng hợp"

<400> 15
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 16
Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 17
Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr
1 5 10 15

Gly

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

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

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

Tyr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

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

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

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

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

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

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

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

<210> 20
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 117
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 22
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 24
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit

tổng hợp"

<400> 25
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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 26
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 26
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
20 25 30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
35 40 45

Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr

65 70 75 80

Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys
85 90 95

Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Ala Leu
245 250 255

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

```
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Pro Gly Lys
465
```

<210> 27
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 27

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

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
    50                  55                  60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Ala Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
            260                 265                 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
        275                 280                 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290                 295                 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305                 310                 315                 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
                325                 330                 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
            340                 345                 350

Pro Ser Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
                405                 410                 415

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

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


<210> 28
<211> 469
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
      tổng hợp"
```

<400> 28

```
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1               5                  10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu
            20                  25                  30

Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly
        35                  40                  45

Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
    50                  55                  60

Gln Arg Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr
65                  70                  75                  80

Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys
                85                  90                  95

Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp
            100                 105                 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp Tyr
        115                 120                 125

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140

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

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180                 185                 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195                 200                 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
    210                 215                 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240
```

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Ala Leu
245 250 255

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro Gly Lys

465

<210> 29
<211> 447
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 29
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser

180 185 190

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

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

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Ala Leu 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 His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg 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 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

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

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

<210> 30
<211> 236
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 30
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
35 40 45

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

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val
65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gly Gln
100 105 110

Ser His Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 31
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 32
<211> 1663
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 32
Met Gly Leu Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile His
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Leu Gly Thr Pro Met Tyr Ser Met Ile Thr Pro Asn
20 25 30

Val Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Val Val Leu Glu Ala His Asp
35 40 45

Ala Asn Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly
50 55 60

Lys Lys Leu Val Leu Ser Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr
65 70 75 80

Ser His Met Gly Ser Val Thr Ile Arg Ile Pro Ala Asn Lys Glu Phe
85 90 95

Lys Ser Glu Lys Gly His Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe

100 105 110

Gly Ala Gln Val Val Glu Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly
115 120 125

Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr
130 135 140

Val Leu Cys Arg Ile Phe Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly
145 150 155 160

Arg Thr Val Val Val Asn Ile Glu Asn Pro Asp Gly Ile Pro Val Lys
165 170 175

Gln Asp Ser Leu Ser Ser Gln Asn Gln Phe Gly Ile Leu Pro Leu Ser
180 185 190

Trp Asp Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala
195 200 205

Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val
210 215 220

Lys Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr Asn Gln Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr
245 250 255

Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile
260 265 270

Phe Gly Ile Gln Asp Gly Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu
275 280 285

Lys Arg Ile Gln Ile Glu Asp Gly Ser Gly Asp Ala Val Leu Ser Arg
290 295 300

Lys Val Leu Leu Asp Gly Val Gln Asn Pro Arg Pro Glu Asp Leu Val
305 310 315 320

Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Val Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser
325 330 335

```
Asp Met Val Gln Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
            340                 345                 350

Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met
        355                 360                 365

Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
    370                 375                 380

Tyr Arg Val Pro Val Ala Val Gln Gly Glu Asp Ala Val Gln Ser Leu
385                 390                 395                 400

Thr Gln Gly Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser
                405                 410                 415

Gln Lys Pro Leu Ser Ile Thr Val Arg Thr Lys Lys Arg Glu Leu Ser
            420                 425                 430

Glu Ala Glu Gln Ala Thr Arg Thr Met Glu Ala Gln Pro Tyr Ser Thr
        435                 440                 445

Val Gly Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Pro Arg Ala Glu
    450                 455                 460

Leu Arg Pro Gly Glu Thr Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp
465                 470                 475                 480

Arg Thr Gln Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn
                485                 490                 495

Lys Gly Lys Leu Leu Lys Val Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln
            500                 505                 510

Asp Leu Val Val Leu Pro Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser
        515                 520                 525

Phe Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Asn Gly Gln Arg
    530                 535                 540

Glu Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val
545                 550                 555                 560

Gly Ser Leu Val Val Lys Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Leu
                565                 570                 575
```

```
Pro Gly Gln Gln Met Thr Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg
            580                 585                 590

Val Gly Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys
        595                 600                 605

Asn Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp
    610                 615                 620

Ile Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser
625                 630                 635                 640

Asp Ala Gly Leu Thr Phe Ala Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln
                645                 650                 655

Arg Ala Glu Leu Gln Cys Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser
            660                 665                 670

Val Gln Leu Ala Glu Lys Arg Met Asp Lys Val Gly Gln Tyr Pro Lys
        675                 680                 685

Glu Leu Arg Lys Cys Cys Glu His Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg
    690                 695                 700

Phe Ser Cys Gln Arg Arg Thr Arg Tyr Ile Thr Leu Asp Glu Ala Cys
705                 710                 715                 720

Lys Lys Ala Phe Leu Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg
                725                 730                 735

Gln His Ala Arg Ala Ser His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp
            740                 745                 750

Glu Asp Ile Ile Ala Glu Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro
        755                 760                 765

Glu Ser Trp Leu Trp Lys Ile Glu Glu Leu Lys Glu Ala Pro Lys Asn
    770                 775                 780

Gly Ile Ser Thr Lys Leu Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr
785                 790                 795                 800

Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Leu Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys
                805                 810                 815
```

Val Ala Asp Pro Phe Glu Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp
820 825 830

Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg
835 840 845

Ala Val Leu Tyr Asn Tyr Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val
850 855 860

Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Ala Lys Arg
865 870 875 880

Arg His Gln Gln Thr Val Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val
885 890 895

Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Thr Gly Gln Gln Glu Val Glu Val
900 905 910

Lys Ala Ala Val Tyr His Phe Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser
915 920 925

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val
930 935 940

Arg Thr Leu Asp Pro Glu Arg Leu Gly Gln Glu Gly Val Gln Arg Glu
945 950 955 960

Asp Val Pro Pro Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser
965 970 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu
980 985 990

Asp Ala Ile Asp Ala Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005

Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Thr Met Thr Pro Thr Val Ile
1010 1015 1020

Ala Val His Tyr Leu Asp Glu Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Pro Glu Lys Arg Gln Gly Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr

1040 1045 1050

Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala
1055 1060 1065

Phe Leu Asn Arg Ala Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val
1070 1075 1080

Lys Val Phe Ser Leu Ala Val Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1085 1090 1095

Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys
1100 1105 1110

Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu
1115 1120 1125

Met Thr Gly Gly Phe Arg Asn Thr Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu
1130 1135 1140

Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser Leu Gln Glu Ala Lys Glu Ile Cys
1145 1150 1155

Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly
1160 1165 1170

Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr
1175 1180 1185

Val Ala Ile Ala Ala Tyr Ala Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys
1190 1195 1200

Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe Leu Thr Thr Ala Lys Asp Lys Asn
1205 1210 1215

Arg Trp Glu Glu Pro Gly Gln Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr
1220 1225 1230

Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Gln Leu Lys Asp Phe Asp Phe
1235 1240 1245

Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly
1250 1255 1260

Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala
1265 1270 1275

Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp Val Pro Asp His Lys Glu Leu Asn
1280 1285 1290

Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Ile
1295 1300 1305

His Arg Ile His Trp Glu Ser Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu
1310 1315 1320

Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly
1325 1330 1335

Gln Gly Thr Leu Ser Val Val Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys
1340 1345 1350

Gly Gln Leu Thr Cys Asn Lys Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys
1355 1360 1365

Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr
1370 1375 1380

Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala
1385 1390 1395

Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Val Pro
1400 1405 1410

Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr
1415 1420 1425

Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr
1430 1435 1440

Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys
1445 1450 1455

Ile Ala Phe Lys Val His Gln Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln
1460 1465 1470

Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr Ala Tyr Tyr Asn Leu Ala Glu Ser
1475 1480 1485

```
Cys Thr  Arg Phe Tyr His Pro  Glu Lys Glu Asp Gly  Lys Leu Asn
    1490                1495                1500

Lys Leu  Cys Arg Asp Glu Leu  Cys Arg Cys Ala Glu  Glu Asn Cys
    1505                1510                1515

Phe Ile  Gln Lys Leu Asp Asp  Lys Val Thr Leu Glu  Glu Arg Leu
    1520                1525                1530

Asp Lys  Ala Cys Glu Pro Gly  Val Asp Tyr Val Tyr  Lys Thr Arg
    1535                1540                1545

Leu Val  Lys Ala Gln Leu Ser  Asn Asp Phe Asp Glu  Tyr Ile Met
    1550                1555                1560

Ala Ile  Glu Gln Ile Ile Lys  Ser Gly Ser Asp Glu  Val Gln Val
    1565                1570                1575

Gly Gln  Gln Arg Thr Phe Ile  Ser Pro Ile Lys Cys  Arg Glu Ala
    1580                1585                1590

Leu Lys  Leu Glu Glu Arg Lys  His Tyr Leu Met Trp  Gly Leu Ser
    1595                1600                1605

Ser Asp  Phe Trp Gly Glu Lys  Pro Asn Leu Ser Tyr  Ile Ile Gly
    1610                1615                1620

Lys Asp  Thr Trp Val Glu His  Trp Pro Glu Glu Asp  Glu Cys Gln
    1625                1630                1635

Asp Glu  Glu Asn Gln Lys Gln  Cys Gln Asp Leu Gly  Thr Phe Thr
    1640                1645                1650

Glu Asn  Met Val Val Phe Gly  Cys Pro Asn
    1655                1660
```

<210> 33
<211> 1641
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 33

```
Thr Pro Met Tyr Ser Met Ile Thr Pro Asn Val Leu Arg Leu Glu Ser
1               5                  10                  15
```

Glu Glu Thr Val Val Leu Glu Ala His Asp Ala Asn Gly Asp Val Pro
20 25 30

Val Thr Val Thr Val His Asp Phe Pro Gly Lys Lys Leu Val Leu Ser
35 40 45

Ser Glu Lys Thr Val Leu Thr Pro Ala Thr Ser His Met Gly Ser Val
50 55 60

Thr Ile Arg Ile Pro Ala Asn Lys Glu Phe Lys Ser Glu Lys Gly His
65 70 75 80

Asn Lys Phe Val Thr Val Gln Ala Thr Phe Gly Ala Gln Val Val Glu
85 90 95

Lys Val Val Leu Val Ser Leu Gln Ser Gly Tyr Leu Phe Ile Gln Thr
100 105 110

Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr Val Leu Cys Arg Ile Phe
115 120 125

Thr Val Asn His Lys Leu Leu Pro Val Gly Arg Thr Val Val Val Asn
130 135 140

Ile Glu Asn Pro Asp Gly Ile Pro Val Lys Gln Asp Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160

Gln Asn Gln Phe Gly Ile Leu Pro Leu Ser Trp Asp Ile Pro Glu Leu
165 170 175

Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala Tyr Tyr Glu Asn Ser Pro
180 185 190

Gln Gln Val Phe Ser Thr Glu Phe Glu Val Lys Glu Tyr Val Leu Pro
195 200 205

Ser Phe Glu Val Ile Val Glu Pro Thr Glu Lys Phe Tyr Tyr Ile Tyr
210 215 220

Asn Gln Lys Gly Leu Glu Val Thr Ile Thr Ala Arg Phe Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Gly Thr Ala Phe Val Ile Phe Gly Ile Gln Asp Gly
245 250 255

Glu Gln Arg Ile Ser Leu Pro Glu Ser Leu Lys Arg Ile Gln Ile Glu
260 265 270

Asp Gly Ser Gly Asp Ala Val Leu Ser Arg Lys Val Leu Leu Asp Gly
275 280 285

Val Gln Asn Pro Arg Pro Glu Asp Leu Val Gly Lys Ser Leu Tyr Val
290 295 300

Ser Val Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser Asp Met Val Gln Ala Glu
305 310 315 320

Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro Tyr Gln Ile His Phe Thr
325 330 335

Lys Thr Pro Lys Tyr Phe Lys Pro Gly Met Pro Phe Asp Leu Met Val
340 345 350

Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala Tyr Arg Val Pro Val Ala
355 360 365

Val Gln Gly Glu Asp Ala Val Gln Ser Leu Thr Gln Gly Asp Gly Val
370 375 380

Ala Lys Leu Ser Ile Asn Thr His Pro Ser Gln Lys Pro Leu Ser Ile
385 390 395 400

Thr Val Arg Thr Lys Lys Arg Glu Leu Ser Glu Ala Glu Gln Ala Thr
405 410 415

Arg Thr Met Glu Ala Gln Pro Tyr Ser Thr Val Gly Asn Ser Asn Asn
420 425 430

Tyr Leu His Leu Ser Val Pro Arg Ala Glu Leu Arg Pro Gly Glu Thr
435 440 445

Leu Asn Val Asn Phe Leu Leu Arg Met Asp Arg Thr Gln Glu Ala Lys
450 455 460

Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Ile Met Asn Lys Gly Lys Leu Leu Lys
465 470 475 480

Val Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp Leu Val Val Leu Pro
485 490 495

Leu Ser Ile Thr Thr Asp Phe Ile Pro Ser Phe Arg Leu Val Ala Tyr
500 505 510

Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Asn Gly Gln Arg Glu Val Val Ala Asp Ser
515 520 525

Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly Ser Leu Val Val Lys
530 535 540

Ser Gly Gln Ser Glu Asp Arg Gln Pro Leu Pro Gly Gln Gln Met Thr
545 550 555 560

Leu Lys Ile Glu Gly Asp His Gly Ala Arg Val Gly Leu Val Ala Val
565 570 575

Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn Lys Leu Thr Gln Ser
580 585 590

Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile Gly Cys Thr Pro Gly
595 600 605

Ser Gly Lys Asp Tyr Ala Gly Val Phe Ser Asp Ala Gly Leu Thr Phe
610 615 620

Ala Ser Ser Ser Gly Gln Gln Thr Ala Gln Arg Ala Glu Leu Gln Cys
625 630 635 640

Pro Gln Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser Val Gln Leu Ala Glu Lys
645 650 655

Arg Met Asp Lys Val Gly Gln Tyr Pro Lys Glu Leu Arg Lys Cys Cys
660 665 670

Glu His Gly Met Arg Glu Asn Pro Met Arg Phe Ser Cys Gln Arg Arg
675 680 685

Thr Arg Tyr Ile Thr Leu Asp Glu Ala Cys Lys Lys Ala Phe Leu Asp
690 695 700

Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Glu Leu Arg Arg Gln His Ala Arg Ala Ser
705 710 715 720

His Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asn Leu Asp Glu Asp Ile Ile Ala Glu

725 730 735

Glu Asn Ile Val Ser Arg Ser Glu Phe Pro Glu Ser Trp Leu Trp Lys
740 745 750

Ile Glu Glu Leu Lys Glu Ala Pro Lys Asn Gly Ile Ser Thr Lys Leu
755 760 765

Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr Thr Trp Glu Ile Leu Ala
770 775 780

Val Ser Leu Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys Val Ala Asp Pro Phe Glu
785 790 795 800

Val Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp Leu Arg Leu Pro Tyr Ser
805 810 815

Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg Ala Val Leu Tyr Asn Tyr
820 825 830

Arg Gln Asn Gln Glu Leu Lys Val Arg Val Glu Leu Leu His Asn Pro
835 840 845

Ala Phe Cys Ser Leu Ala Thr Ala Lys Arg Arg His Gln Gln Thr Val
850 855 860

Thr Ile Pro Pro Lys Ser Ser Leu Ser Val Pro Tyr Val Ile Val Pro
865 870 875 880

Leu Lys Thr Gly Gln Gln Glu Val Glu Val Lys Ala Ala Val Tyr His
885 890 895

Phe Phe Ile Ser Asp Gly Val Arg Lys Ser Leu Lys Val Val Pro Glu
900 905 910

Gly Ile Arg Met Asn Lys Thr Val Ala Val Arg Thr Leu Asp Pro Glu
915 920 925

Arg Leu Gly Gln Glu Gly Val Gln Arg Glu Asp Val Pro Pro Ala Asp
930 935 940

Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Glu Ser Glu Thr Arg Ile Leu Leu
945 950 955 960

Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Thr Glu Asp Ala Ile Asp Ala Glu
965 970 975

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

Met Ile Thr Met Thr Pro Thr Val Ile Ala Val His Tyr Leu Asp Glu
995 1000 1005

Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly Pro Glu Lys Arg Gln Gly Ala
1010 1015 1020

Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr Thr Gln Gln Leu Ala Phe Arg
1025 1030 1035

Gln Pro Ser Ser Ala Phe Ala Ala Phe Leu Asn Arg Ala Pro Ser
1040 1045 1050

Thr Trp Leu Thr Ala Tyr Val Val Lys Val Phe Ser Leu Ala Val
1055 1060 1065

Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln Val Leu Cys Gly Ala Val Lys
1070 1075 1080

Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu
1085 1090 1095

Asp Ala Pro Val Ile His Gln Glu Met Thr Gly Gly Phe Arg Asn
1100 1105 1110

Thr Asn Glu Lys Asp Met Ala Leu Thr Ala Phe Val Leu Ile Ser
1115 1120 1125

Leu Gln Glu Ala Lys Glu Ile Cys Glu Glu Gln Val Asn Ser Leu
1130 1135 1140

Pro Gly Ser Ile Thr Lys Ala Gly Asp Phe Leu Glu Ala Asn Tyr
1145 1150 1155

Met Asn Leu Gln Arg Ser Tyr Thr Val Ala Ile Ala Ala Tyr Ala
1160 1165 1170

Leu Ala Gln Met Gly Arg Leu Lys Gly Pro Leu Leu Asn Lys Phe
1175 1180 1185

Leu Thr Thr Ala Lys Asp Lys Asn Arg Trp Glu Glu Pro Gly Gln
1190 1195 1200

Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu
1205 1210 1215

Leu Gln Leu Lys Asp Phe Asp Phe Val Pro Pro Val Val Arg Trp
1220 1225 1230

Leu Asn Glu Gln Arg Tyr Tyr Gly Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln
1235 1240 1245

Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala Leu Ala Gln Tyr Gln Lys Asp
1250 1255 1260

Val Pro Asp His Lys Glu Leu Asn Leu Asp Val Ser Leu Gln Leu
1265 1270 1275

Pro Ser Arg Ser Ser Lys Ile Ile His Arg Ile His Trp Glu Ser
1280 1285 1290

Ala Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu Thr Lys Glu Asn Glu Gly Phe
1295 1300 1305

Thr Val Thr Ala Glu Gly Lys Gly Gln Gly Thr Leu Ser Val Val
1310 1315 1320

Thr Met Tyr His Ala Lys Ala Lys Gly Gln Leu Thr Cys Asn Lys
1325 1330 1335

Phe Asp Leu Lys Val Thr Ile Lys Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys
1340 1345 1350

Arg Pro Gln Asp Ala Lys Asn Thr Met Ile Leu Glu Ile Cys Thr
1355 1360 1365

Arg Tyr Arg Gly Asp Gln Asp Ala Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile
1370 1375 1380

Ser Met Met Thr Gly Phe Val Pro Asp Thr Asp Asp Leu Lys Gln
1385 1390 1395

Leu Ala Asn Gly Val Asp Arg Tyr Ile Ser Lys Tyr Glu Leu Asp
1400 1405 1410

Lys Ala Phe Ser Asp Arg Asn Thr Leu Ile Ile Tyr Leu Asp Lys
1415 1420 1425

Val Ser His Ser Glu Asp Asp Cys Ile Ala Phe Lys Val His Gln
1430 1435 1440

Tyr Phe Asn Val Glu Leu Ile Gln Pro Gly Ala Val Lys Val Tyr
1445 1450 1455

Ala Tyr Tyr Asn Leu Ala Glu Ser Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro
1460 1465 1470

Glu Lys Glu Asp Gly Lys Leu Asn Lys Leu Cys Arg Asp Glu Leu
1475 1480 1485

Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys Phe Ile Gln Lys Leu Asp Asp
1490 1495 1500

Lys Val Thr Leu Glu Glu Arg Leu Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly
1505 1510 1515

Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Arg Leu Val Lys Ala Gln Leu Ser
1520 1525 1530

Asn Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met Ala Ile Glu Gln Ile Ile Lys
1535 1540 1545

Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Val Gly Gln Gln Arg Thr Phe Ile
1550 1555 1560

Ser Pro Ile Lys Cys Arg Glu Ala Leu Lys Leu Glu Glu Arg Lys
1565 1570 1575

His Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser Ser Asp Phe Trp Gly Glu Lys
1580 1585 1590

Pro Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Gly Lys Asp Thr Trp Val Glu His
1595 1600 1605

Trp Pro Glu Glu Asp Glu Cys Gln Asp Glu Glu Asn Gln Lys Gln
1610 1615 1620

Cys Gln Asp Leu Gly Thr Phe Thr Glu Asn Met Val Val Phe Gly

1625 1630 1635

Cys Pro Asn
1640

<210> 34
<211> 330
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 34
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 35
<211> 330
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 35
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 36
<211> 330
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 36
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 37
<211> 1663
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 37
Met Gly Pro Thr Ser Gly Ser Gln Leu Leu Val Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ala Ser Ser Leu Leu Ala Leu Gly Ser Pro Met Tyr Ser Ile Ile Thr
20 25 30

Pro Asn Val Leu Arg Leu Glu Ser Glu Glu Thr Phe Ile Leu Glu Ala
35 40 45

His Asp Ala Gln Gly Asp Val Pro Val Thr Val Thr Val Gln Asp Phe
50 55 60

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

Thr Gly His Leu Asn Arg Val Phe Ile Lys Ile Pro Ala Ser Lys Glu
85 90 95

Phe Asn Ala Asp Lys Gly His Lys Tyr Val Thr Val Val Ala Asn Phe
100 105 110

Gly Ala Thr Val Val Glu Lys Ala Val Leu Val Ser Phe Gln Ser Gly
115 120 125

Tyr Leu Phe Ile Gln Thr Asp Lys Thr Ile Tyr Thr Pro Gly Ser Thr
130 135 140

Val Phe Tyr Arg Ile Phe Thr Val Asp Asn Asn Leu Leu Pro Val Gly
145 150 155 160

Lys Thr Val Val Ile Val Ile Glu Thr Pro Asp Gly Val Pro Ile Lys
165 170 175

Arg Asp Ile Leu Ser Ser His Asn Gln Tyr Gly Ile Leu Pro Leu Ser
180 185 190

Trp Asn Ile Pro Glu Leu Val Asn Met Gly Gln Trp Lys Ile Arg Ala
195 200 205

Phe Tyr Glu His Ala Pro Lys Gln Thr Phe Ser Ala Glu Phe Glu Val
210 215 220

Lys Glu Tyr Val Leu Pro Ser Phe Glu Val Leu Val Glu Pro Thr Glu
225 230 235 240

Lys Phe Tyr Tyr Ile His Gly Pro Lys Gly Leu Glu Val Ser Ile Thr
245 250 255

Ala Arg Phe Leu Tyr Gly Lys Asn Val Asp Gly Thr Ala Phe Val Ile
260 265 270

Phe Gly Val Gln Asp Glu Asp Lys Lys Ile Ser Leu Ala Leu Ser Leu
275 280 285

Thr Arg Val Leu Ile Glu Asp Gly Ser Gly Glu Ala Val Leu Ser Arg
290 295 300

Lys Val Leu Met Asp Gly Val Arg Pro Ser Ser Pro Glu Ala Leu Val
305 310 315 320

Gly Lys Ser Leu Tyr Val Ser Val Thr Val Ile Leu His Ser Gly Ser
325 330 335

Asp Met Val Glu Ala Glu Arg Ser Gly Ile Pro Ile Val Thr Ser Pro
340 345 350

Tyr Gln Ile His Phe Thr Lys Thr Pro Lys Phe Phe Lys Pro Ala Met
355 360 365

Pro Phe Asp Leu Met Val Phe Val Thr Asn Pro Asp Gly Ser Pro Ala
370 375 380

Arg Arg Val Pro Val Val Thr Gln Gly Ser Asp Ala Gln Ala Leu Thr
385 390 395 400

Gln Asp Asp Gly Val Ala Lys Leu Ser Val Asn Thr Pro Asn Asn Arg
405 410 415

Gln Pro Leu Thr Ile Thr Val Ser Thr Lys Lys Glu Gly Ile Pro Asp
420 425 430

Ala Arg Gln Ala Thr Arg Thr Met Gln Ala Gln Pro Tyr Ser Thr Met
435 440 445

His Asn Ser Asn Asn Tyr Leu His Leu Ser Val Ser Arg Val Glu Leu
450 455 460

Lys Pro Gly Asp Asn Leu Asn Val Asn Phe His Leu Arg Thr Asp Ala
465 470 475 480

Gly Gln Glu Ala Lys Ile Arg Tyr Tyr Thr Tyr Leu Val Met Asn Lys
485 490 495

Gly Lys Leu Leu Lys Ala Gly Arg Gln Val Arg Glu Pro Gly Gln Asp
500 505 510

Leu Val Val Leu Ser Leu Pro Ile Thr Pro Glu Phe Ile Pro Ser Phe
515 520 525

Arg Leu Val Ala Tyr Tyr Thr Leu Ile Gly Ala Asn Gly Gln Arg Glu
530 535 540

Val Val Ala Asp Ser Val Trp Val Asp Val Lys Asp Ser Cys Val Gly
545 550 555 560

Thr Leu Val Val Lys Gly Asp Pro Arg Asp Asn Arg Gln Pro Ala Pro
565 570 575

Gly His Gln Thr Thr Leu Arg Ile Glu Gly Asn Gln Gly Ala Arg Val
580 585 590

Gly Leu Val Ala Val Asp Lys Gly Val Phe Val Leu Asn Lys Lys Asn
595 600 605

Lys Leu Thr Gln Ser Lys Ile Trp Asp Val Val Glu Lys Ala Asp Ile
610 615 620

Gly Cys Thr Pro Gly Ser Gly Lys Asn Tyr Ala Gly Val Phe Met Asp
625 630 635 640

Ala Gly Leu Thr Phe Lys Thr Asn Gln Gly Leu Gln Thr Asp Gln Arg
645 650 655

Glu Asp Pro Glu Cys Ala Lys Pro Ala Ala Arg Arg Arg Arg Ser Val
660 665 670

Gln Leu Met Glu Arg Arg Met Asp Lys Ala Gly Gln Tyr Thr Asp Lys
675 680 685

Gly Leu Arg Lys Cys Cys Glu Asp Gly Met Arg Asp Ile Pro Met Pro
690 695 700

Tyr Ser Cys Gln Arg Arg Ala Arg Leu Ile Thr Gln Gly Glu Ser Cys
705 710 715 720

Leu Lys Ala Phe Met Asp Cys Cys Asn Tyr Ile Thr Lys Leu Arg Glu
725 730 735

Gln His Arg Arg Asp His Val Leu Gly Leu Ala Arg Ser Asp Val Asp
740 745 750

Glu Asp Ile Ile Pro Glu Glu Asp Ile Ile Ser Arg Ser His Phe Pro

755 760 765

Glu Ser Trp Leu Trp Thr Ile Glu Glu Leu Lys Glu Pro Glu Lys Asn
770 775 780

Gly Ile Ser Thr Lys Val Met Asn Ile Phe Leu Lys Asp Ser Ile Thr
785 790 795 800

Thr Trp Glu Ile Leu Ala Val Ser Leu Ser Asp Lys Lys Gly Ile Cys
805 810 815

Val Ala Asp Pro Tyr Glu Ile Thr Val Met Gln Asp Phe Phe Ile Asp
820 825 830

Leu Arg Leu Pro Tyr Ser Val Val Arg Asn Glu Gln Val Glu Ile Arg
835 840 845

Ala Val Leu Phe Asn Tyr Arg Glu Gln Glu Lys Leu Lys Val Arg Val
850 855 860

Glu Leu Leu His Asn Pro Ala Phe Cys Ser Met Ala Thr Ala Lys Lys
865 870 875 880

Arg Tyr Tyr Gln Thr Ile Glu Ile Pro Pro Lys Ser Ser Val Ala Val
885 890 895

Pro Tyr Val Ile Val Pro Leu Lys Ile Gly Leu Gln Glu Val Glu Val
900 905 910

Lys Ala Ala Val Phe Asn His Phe Ile Ser Asp Gly Val Lys Lys Ile
915 920 925

Leu Lys Val Val Pro Glu Gly Met Arg Val Asn Lys Thr Val Ala Val
930 935 940

Arg Thr Leu Asp Pro Glu His Leu Asn Gln Gly Gly Val Gln Arg Glu
945 950 955 960

Asp Val Asn Ala Ala Asp Leu Ser Asp Gln Val Pro Asp Thr Asp Ser
965 970 975

Glu Thr Arg Ile Leu Leu Gln Gly Thr Pro Val Ala Gln Met Ala Glu
980 985 990

Asp Ala Val Asp Gly Glu Arg Leu Lys His Leu Ile Val Thr Pro Ser
995 1000 1005

Gly Cys Gly Glu Gln Asn Met Ile Gly Met Thr Pro Thr Val Ile
1010 1015 1020

Ala Val His Tyr Leu Asp Gln Thr Glu Gln Trp Glu Lys Phe Gly
1025 1030 1035

Leu Glu Lys Arg Gln Glu Ala Leu Glu Leu Ile Lys Lys Gly Tyr
1040 1045 1050

Thr Gln Gln Leu Ala Phe Lys Gln Pro Ile Ser Ala Tyr Ala Ala
1055 1060 1065

Phe Asn Asn Arg Pro Pro Ser Thr Trp Leu Thr Ala Met Trp Ser
1070 1075 1080

Arg Ser Phe Ser Leu Ala Ala Asn Leu Ile Ala Ile Asp Ser Gln
1085 1090 1095

Val Leu Cys Gly Ala Val Lys Trp Leu Ile Leu Glu Lys Gln Lys
1100 1105 1110

Pro Asp Gly Val Phe Gln Glu Asp Gly Pro Val Ile His Gln Glu
1115 1120 1125

Met Ile Gly Gly Phe Arg Asn Thr Lys Glu Ala Asp Val Ser Leu
1130 1135 1140

Thr Ala Phe Val Leu Ile Ala Leu Gln Glu Ala Arg Asp Ile Cys
1145 1150 1155

Glu Gly Gln Val Asn Ser Leu Pro Gly Ser Ile Asn Lys Ala Gly
1160 1165 1170

Glu Tyr Leu Glu Ala Ser Tyr Leu Asn Leu Gln Arg Pro Tyr Thr
1175 1180 1185

Val Ala Ile Ala Gly Tyr Ala Leu Ala Leu Met Asn Lys Leu Glu
1190 1195 1200

Glu Pro Tyr Leu Thr Lys Phe Leu Asn Thr Ala Lys Asp Arg Asn
1205 1210 1215

Arg Trp Glu Glu Pro Gly Gln Gln Leu Tyr Asn Val Glu Ala Thr
1220 1225 1230

Ser Tyr Ala Leu Leu Ala Leu Leu Leu Leu Lys Asp Phe Asp Ser
1235 1240 1245

Val Pro Pro Val Val Arg Trp Leu Asn Asp Glu Arg Tyr Tyr Gly
1250 1255 1260

Gly Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Ala Thr Phe Met Val Phe Gln Ala
1265 1270 1275

Leu Ala Gln Tyr Arg Ala Asp Val Pro Asp His Lys Asp Leu Asn
1280 1285 1290

Met Asp Val Ser Leu His Leu Pro Ser Arg Ser Ser Pro Thr Val
1295 1300 1305

Phe Arg Leu Leu Trp Glu Ser Gly Ser Leu Leu Arg Ser Glu Glu
1310 1315 1320

Thr Lys Gln Asn Glu Gly Phe Ser Leu Thr Ala Lys Gly Lys Gly
1325 1330 1335

Gln Gly Thr Leu Ser Val Val Thr Val Tyr His Ala Lys Val Lys
1340 1345 1350

Gly Lys Thr Thr Cys Lys Lys Phe Asp Leu Arg Val Thr Ile Lys
1355 1360 1365

Pro Ala Pro Glu Thr Ala Lys Lys Pro Gln Asp Ala Lys Ser Ser
1370 1375 1380

Met Ile Leu Asp Ile Cys Thr Arg Tyr Leu Gly Asp Val Asp Ala
1385 1390 1395

Thr Met Ser Ile Leu Asp Ile Ser Met Met Thr Gly Phe Ile Pro
1400 1405 1410

Asp Thr Asn Asp Leu Glu Leu Leu Ser Ser Gly Val Asp Arg Tyr
1415 1420 1425

Ile Ser Lys Tyr Glu Met Asp Lys Ala Phe Ser Asn Lys Asn Thr
1430 1435 1440

Leu Ile Ile Tyr Leu Glu Lys Ile Ser His Ser Glu Glu Asp Cys
1445 1450 1455

Leu Ser Phe Lys Val His Gln Phe Phe Asn Val Gly Leu Ile Gln
1460 1465 1470

Pro Gly Ser Val Lys Val Tyr Ser Tyr Tyr Asn Leu Glu Glu Ser
1475 1480 1485

Cys Thr Arg Phe Tyr His Pro Glu Lys Asp Asp Gly Met Leu Ser
1490 1495 1500

Lys Leu Cys His Asn Glu Met Cys Arg Cys Ala Glu Glu Asn Cys
1505 1510 1515

Phe Met His Gln Ser Gln Asp Gln Val Ser Leu Asn Glu Arg Leu
1520 1525 1530

Asp Lys Ala Cys Glu Pro Gly Val Asp Tyr Val Tyr Lys Thr Lys
1535 1540 1545

Leu Thr Thr Ile Glu Leu Ser Asp Asp Phe Asp Glu Tyr Ile Met
1550 1555 1560

Thr Ile Glu Gln Val Ile Lys Ser Gly Ser Asp Glu Val Gln Ala
1565 1570 1575

Gly Gln Glu Arg Arg Phe Ile Ser His Val Lys Cys Arg Asn Ala
1580 1585 1590

Leu Lys Leu Gln Lys Gly Lys Gln Tyr Leu Met Trp Gly Leu Ser
1595 1600 1605

Ser Asp Leu Trp Gly Glu Lys Pro Asn Thr Ser Tyr Ile Ile Gly
1610 1615 1620

Lys Asp Thr Trp Val Glu His Trp Pro Glu Ala Glu Glu Arg Gln
1625 1630 1635

Asp Gln Lys Asn Gln Lys Gln Cys Glu Asp Leu Gly Ala Phe Thr
1640 1645 1650

Glu Thr Met Val Val Phe Gly Cys Pro Asn

1655 1660

<210> 38
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 38
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met Asn
1 5 10

<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 39
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 40
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 40
Gly Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Pro Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 41
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 42
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 43
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 43
Gln His Tyr Tyr Gly Thr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 44
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 44
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 45
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 45
Glu Asn Tyr Asp Phe Val Gly Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 46
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 46
Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met His
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 47
Val Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 48
Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu Thr
1 5

<210> 49

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 49
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr Asn Met His
1 5 10

<210> 50
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 50
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn Ser Asn Gln Lys Phe Glu
1 5 10 15

Asp

<210> 51
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 51
Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Tyr Pro Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 52
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 52

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

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 53
Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser
1 5

<210> 54
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 54
Gln Gln Gly Ile Thr Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 55
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 55
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp Ile Asn
1 5 10

<210> 56
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 56
Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Ser

<210> 57
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 57
Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 58
Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp
1 5 10 15

<210> 59
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 59
Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 60
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<210> 64
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 64
Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn
1 5 10 15

<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 65
Ala Ala Ser Asp Leu Glu Ser
1 5

<210> 66
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 66
Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg Thr
1 5

<210> 67
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 67
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5 10

<210> 68
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 68
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 69
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 69
Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 70
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 70
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 71
Gly Ala Ser Thr Arg Gly Ser
1 5

<210> 72
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 72
Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 73
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met Ser
1 5 10

<210> 74
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 74
Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 75
Arg Tyr Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 76
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 76
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 77
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 78
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 79
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 79
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5 10

<210> 80
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 80
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 81
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 81
Ala Trp Asp Tyr Leu Asp Tyr
1 5

<210> 82
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 82
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 83
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 83
Asp Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 84
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 84
His His His Phe Gly Ile Leu Tyr Thr
1 5

<210> 85
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 85
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5 10

<210> 86
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit

tổng hợp"

<400> 86
Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 87
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 87
His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 88
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 88
Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 89
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 89
Asn Ala Lys Thr Leu Glu Glu
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 90
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 91
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit

tổng hợp"

<400> 92
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 93
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

65 70 75 80

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 94
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 94
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 95
<211> 123
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 95
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Tyr Pro Tyr Phe Asp Phe
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Asn Leu Glu Gln
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Ile Thr Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 97
<211> 118
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 98
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 98
Asp Val Val Leu Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15

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

Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro His Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ile Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ser
85 90 95

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 99
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

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

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

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

Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Glu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 100
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 100
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asp Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 101
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 101
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Cys Val Arg Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp
100 105 110

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 102

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

Glu Lys Val Thr Met Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp His Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 103
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 103
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

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

Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 104
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 104
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Asn Ser
20 25 30

Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Asn
85 90 95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu
100 105 110

Lys

<210> 105
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 105
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 106
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Gln

20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Gly Arg Tyr Tyr Cys His His His Phe Gly Ile Leu Tyr
85 90 95

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

<210> 107
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 107
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Met Gly Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 108
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Glu Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Val Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 109
<211> 330
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 109
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 110
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 110
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 111
<211> 117
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 111
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 112
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 112
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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 113
<211> 240
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 113
Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1 5 10 15

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

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

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

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

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro
85 90 95

```
Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
            100                 105                 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
        115                 120                 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
    130                 135                 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val
145                 150                 155                 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro
                165                 170                 175

His Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr
            180                 185                 190

Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly
    210                 215                 220

Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225                 230                 235                 240
```

<210> 114
<211> 240
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

```
<400> 114
Met Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
1               5                   10                  15

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

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45
```

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

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

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr His Cys Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val
115 120 125

Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser
130 135 140

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val
145 150 155 160

Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro
165 170 175

His Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr
180 185 190

Ile Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser
195 200 205

Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly
210 215 220

Phe Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235 240

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 115
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 116
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 117
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 117
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 118
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit
tổng hợp"

<400> 118
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 119
<211> 239
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

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

210 215 220

Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 120
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe
1 5

<210> 121
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 121
Asp Phe Tyr Met Asp
1 5

<210> 122
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 122
Thr Asp Phe Tyr Met Asp
1 5

<210> 123
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 123
Tyr Pro His Asn Gly Gly
1 5

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 124
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 125
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 126
Ala Arg Arg Gly Gly Phe Asp Phe Asp
1 5

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 127
Asp Thr Tyr Val Ser Trp Tyr
1 5

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 128
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Tyr
1 5 10

<210> 129
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 129
Gly Gln Ser His Ser Tyr Pro Leu
1 5

<210> 130
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 130
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 131
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 131
Tyr Pro His Asn Ala Gly
1 5

<210> 132
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 132
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 133
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 133
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Ala Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit
tổng hợp"

<400> 134
Tyr Pro His Asn Thr Gly
1 5

<210> 135
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 135
Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 136
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 136
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Asn Thr Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 137
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 137
Tyr Pro His Glu Gly Gly
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 138
Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 139
<211> 13
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 139
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Glu Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 140
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 140
Tyr Pro His Gln Gly Gly
1 5

<210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 141
Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr
1 5 10

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 142
Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His Gln Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 143
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 143
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 144
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 144
Gly Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 145
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 145
Thr Gly Tyr Asn Met Asn
1 5

<210> 146
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 146
Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser
1 5

<210> 147

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 147
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn
1 5 10

<210> 148
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 148
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 149
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 149
Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Ser Thr Asn
1 5 10

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 150

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Gly Asn Tyr Pro Phe Ala
1 5 10

<210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 151
Tyr Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
1 5

<210> 152
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 152
Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 153
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 153
Gln His Tyr Tyr Gly Thr Pro Tyr
1 5

<210> 154
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 154
Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 155
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 156
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 156
Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Asp Ser Thr Ser
1 5 10

<210> 157
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 157
Ala Arg Glu Asn Tyr Asp Phe Val Gly Phe Ala
1 5 10

<210> 158
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 158
Ser Tyr Met His Trp Phe
1 5

<210> 159
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 159
Pro Trp Ile Tyr Val Thr Ser Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 160
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 160
Gln Gln Trp Ser Thr Asn Pro Leu
1 5

<210> 161
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 161
Gly Tyr Asn Met His
1 5

<210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit

tổng hợp"

<400> 162
Thr Gly Tyr Asn Met His
1 5

<210> 163
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 163
Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr
1 5

<210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 164
Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn
1 5 10

<210> 165
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 165
Trp Ile Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Tyr Gly Thr Thr Asn
1 5 10

<210> 166
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 166
Ala Arg Gly Ile Tyr Tyr Tyr Gly Thr Gly Tyr Pro Tyr Phe Asp
1 5 10 15

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 167
Asn Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr
1 5

<210> 168
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 168
Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His
1 5 10

<210> 169
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 169
Gln Gln Gly Ile Thr Leu Pro Trp
1 5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 170
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 171
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 171
Asp Tyr Trp Ile Asn
1 5

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 172
Thr Asp Tyr Trp Ile Asn
1 5

<210> 173
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 173
Tyr Pro Gly Ser Thr Ser
1 5

<210> 174
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 174
Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn
1 5 10

<210> 175
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 175
Trp Ile Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Ser Thr Ser Ala Asn
1 5 10

<210> 176
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 176
Ala Arg Tyr Gly Tyr Asp Ser Trp Phe Ala
1 5 10

<210> 177
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 177
Leu Asn Ser Asp Gly Phe Thr Tyr Leu Asp Trp Phe
1 5 10

<210> 178
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 178
Leu Leu Ile Tyr Leu Val Ser Asn Arg Phe
1 5 10

<210> 179
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 179
Phe Gln Ser Asn Tyr Leu Pro Leu
1 5

<210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 180
Gly Tyr Ala Phe Asn Ser Cys
1 5

<210> 181
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 181
Ser Cys Trp Met Asn
1 5

<210> 182
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 182
Asn Ser Cys Trp Met Asn
1 5

<210> 183
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 183
Tyr Pro Gly Asp Gly Asp
1 5

<210> 184
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 184
Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn
1 5 10

<210> 185
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 185
Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn
1 5 10

<210> 186
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 186
Ala Arg Glu Gly Arg Asn Tyr Gly Tyr Glu Asp
1 5 10

<210> 187
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 187
Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr
1 5 10

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 188
Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asp Leu Glu
1 5 10

<210> 189
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 189
Gln Gln Ala Asn Glu Asp Pro Arg
1 5

<210> 190

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 190
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
1 5

<210> 191
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 191
Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 192
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 192
Ser Asn Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 193
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 193
Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr
1 5

<210> 194
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 194
Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 195
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 195
Trp Val Gln Thr Ile Ser Ser Gly Gly Arg Tyr Thr Tyr
1 5 10

<210> 196
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 196
Val Arg Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp
1 5 10

<210> 197
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 197
Leu Asn Ser Gly Asn Gln Lys His Tyr Leu Thr Trp Tyr
1 5 10

<210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 198
Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Gly
1 5 10

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 199
Gln Asn Asp His Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 200
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 200
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 201
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 201
Ser Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 202
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 202
Ser Ser Tyr Thr Met Ser
1 5

<210> 203
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 203
Ser Ser Gly Gly Gly Thr
1 5

<210> 204
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 204
Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 205
Trp Val Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Gly Gly Thr Thr Tyr

1 5 10

<210> 206
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 206
Ala Arg Arg Tyr Tyr Arg Gly Ser Ser Leu Trp Tyr Phe Asp
1 5 10

<210> 207
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 207
Phe Asn Ser Gly Ser Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr
1 5 10

<210> 208
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 208
Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu
1 5 10

<210> 209
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 209

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Leu
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 210
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 211
Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 212
Thr Ser Gly Tyr Ser Leu His
1 5

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

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 213
His Tyr Ser Gly Ser
1 5

<210> 214
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 214
Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5

<210> 215
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 215
Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn
1 5 10

<210> 216
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 216
Ala Arg Ala Trp Asp Tyr Leu Asp
1 5

<210> 217
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 217
Tyr Ser Gln Leu Ala Trp Tyr
1 5

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 218
Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 219
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 219
His His His Phe Gly Ile Leu Tyr
1 5

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 220
Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit

<400> 217
Tyr Ser Gln Leu Ala Trp Tyr
1 5

<210> 218
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 218
Leu Leu Val Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala
1 5 10

<210> 219
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 219
His His His Phe Gly Ile Leu Tyr
1 5

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 220
Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 221
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit

tổng hợp"

<400> 221
Thr Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 222
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 222
Arg Tyr Asp Gly Ser
1 5

<210> 223
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 223
Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn
1 5

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 224
Trp Met Gly Tyr Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Asn
1 5 10

<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 225
Ala Arg His Tyr Gly Tyr Asp Gly Gly Ala Phe Asp
1 5 10

<210> 226
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 226
Tyr Asn Tyr Leu Val Trp Tyr
1 5

<210> 227
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 227
Leu Leu Val Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Glu
1 5 10

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 228
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
1 5

<210> 229
<211> 239
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 229

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 Lys Ala Ser Glu Asn Val Asp Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln
115 120 125

Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys
130 135 140

Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Phe Tyr Met Asp Trp Val Arg
145 150 155 160

Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met Gly Tyr Ile Tyr Pro His
165 170 175

Asn Ala Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Gln Phe Thr Gly Arg Val Thr Ile
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu
195 200 205

Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Arg Gly Gly Phe
210 215 220

Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
225 230 235

<210> 230
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: tổng hợp

<220>
<221> VỊ TRÍ
<222> (1)..(20)
<223> /lưu ý="Trình tự này có thể bao hàm peptit gồm 1-4 đơn vị lặp lại 'Gly Gly Gly Gly Ala'

"

<400> 230
Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala
20

<210> 231
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: đuôi 6xHis tổng hợp"

<400> 231
His His His His His His
1 5

<210> 232
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: đuôi 6xHis tổng hợp"

<220>
<221> VỊ TRÍ
<222> (1)..(20)
<223> /lưu ý="Trình tự này có thể bao hàm 1-4 đơn vị lặp lại 'Gly Gly Gly Gly Ser'
"

<400> 232
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20