



(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)



1-0049185

(51)⁷ C07K 16/08

(13) B

(21) 1-2018-05062

(22) 13/04/2017

(86) PCT/US2017/027488 13/04/2017

(87) WO 2017/180913 19/10/2017

(30) 62/322,036 13/04/2016 US; 62/331,191 03/05/2016 US; 62/412,187 24/10/2016 US;
EP17305298.6 17/03/2017 EP

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2019 373A

(73) SANOFI (FR)

54, Rue la Boétie, 75008 Paris, FR

(72) NABEL Gary J. (US); WU Lan (US); SEUNG Edward (US); WEI Ronnie (US);
BENINGA Jochen (DE); RAO Ercole (DE); LEUSCHNER Wulf Dirk (DE); BEIL
Christian (DE); LANGE Christian (DE); CORVEY Carsten (DE); YANG Zbi-Yong
(US).

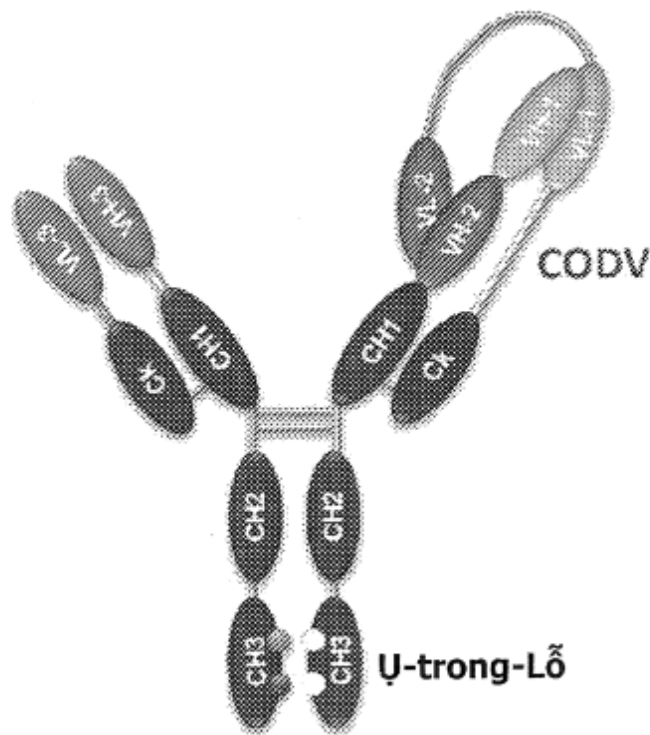
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) PROTEIN LIÊN KẾT HÓA TRỊ BA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2018-05062

(57) Sáng chế bộc lộ protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó cặp polypeptit thứ nhất tạo thành protein liên kết mang các miền biến đổi kép có định hướng liên kết chéo và trong đó cặp polypeptit thứ hai tạo thành protein liên kết mang miền biến đổi đơn lẻ. Sáng chế còn bộc lộ phương pháp tạo ra protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba và sử dụng protein liên kết này.

HÌNH 1A



Viện dẫn chéo đến các đơn liên quan

Đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên của Đơn Tạm Thời Mỹ Số 62/322,036, nộp ngày 13 tháng 4 năm 2016; Đơn Tạm Thời Mỹ Số 62/331,191, nộp ngày 3 tháng 5 năm 2016; Đơn Tạm Thời Mỹ Số 62/412,187, nộp ngày 24 tháng 10 năm 2016; và Đơn EP Số EP17305298.6, nộp ngày 17 tháng 3 năm 2017; mà được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng.

Nộp danh mục trình tự trên tệp văn bản ascii

Nội dung của việc nộp tệp văn bản ASCII sau đây được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó: dạng có thể đọc được trên máy tính (CRF) của Danh Mục Trình Tự (tên tệp: 183952027140SEQLISTING.txt, ghi ngày: 11 tháng 4 năm 2017, kích thước: 200 KB).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó cặp polypeptit thứ nhất tạo thành protein liên kết mang các miền biến đổi kép có định hướng liên kết chéo và trong đó cặp polypeptit thứ hai tạo thành protein liên kết mang miền biến đổi đơn lẻ. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp tạo ra protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba và sử dụng protein liên kết này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

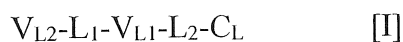
Trị liệu sinh học dựa trên kháng thể đơn dòng đã trở thành con đường quan trọng để phát triển thuốc mới. Công nghệ kháng thể đơn dòng mang lại sự hướng đích đặc hiệu, sự truyền tín hiệu chính xác và/hoặc truyền tải đến quần thể tế bào đặc hiệu, và mang lại tác dụng sinh học kéo dài thông qua chức năng Fc của nó. Nỗ lực trong việc thiết kế kháng thể đã cho phép phát triển kháng thể đặc hiệu kép kết hợp tính đặc hiệu của hai kháng thể đơn dòng cho các ứng dụng sinh học khác nhau, mở rộng phạm vi phát triển thuốc kháng thể. Các kháng thể trung hòa mới được phát hiện có phổ và hiệu lực được cải thiện có thể mang lại nhiều lựa

chọn hơn cho việc phát triển trị liệu sinh học để điều trị các bệnh phức tạp chẳng hạn như ung thư, viêm khớp, và/hoặc rối loạn viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất protein liên kết đa đặc hiệu (ví dụ-, kháng thể) mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên. Các protein liên kết này có thể liên kết đặc hiệu một, hai, hoặc ba đích kháng nguyên hoặc protein đích.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều đích kháng nguyên hoặc protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

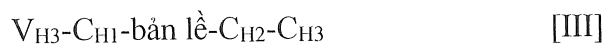
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

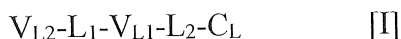
Theo một số phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, protein liên kết có hóa trị ba nhưng đặc hiệu kép và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên, hai trong số chúng giống nhau. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có hóa trị ba nhưng đơn đặc hiệu và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên, tất cả chúng giống hết nhau. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích. Theo một số phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa một, hai, hoặc ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích được chọn từ A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (còn gọi là VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (còn gọi là MCP-1), CCL3 (còn gọi là MIP-1a), CCL4 (còn gọi là MIP-1b), CCL5 (còn gọi là RANTES), CCL7 (còn gọi là MCP-3), CCL8 (còn gọi là mcp-2), CCL11 (còn gọi là eotaxin), CCL15 (còn gọi là MIP-1d), CCL17 (còn gọi là TARC), CCL19 (còn gọi là MIP-3b), CCL20 (còn gọi là MIP-3a), CCL21 (còn gọi là MIP-2), CCL24 (còn gọi là MPIF-2/eotaxin-2), CCL25 (còn gọi là TECK), CCL26 (còn gọi là eotaxin-3), CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23 (còn gọi là FCER2, thụ thể đối với IgE), CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (còn gọi là B7-1), CD86 (còn gọi là B7-2), CD122, CD137 (còn gọi là 41BB), CD137L, CD152 (còn gọi là CTLA4), CD154 (còn gọi là CD40L), CD160, CD272, CD273 (còn gọi là PDL2), CD274 (còn gọi là PDL1), CD275 (còn gọi là B7H2), CD276 (còn gọi là B7H3), CD278 (còn gọi là ICOS), CD279 (còn gọi là PD-1), CDH1 (còn gọi là E-cadherin), chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (còn gọi là M-CSF), CSF-2 (còn gọi là GM-CSF), CSF-3 (còn gọi là GCSF), CX3CL1 (còn gọi là SCYD1), CXCL12 (còn gọi là SDF1), CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (còn gọi là thụ thể đối với IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4

(còn gọi là b4 integrin), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (còn gọi là thụ thể đối với IL33), STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNF α , TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (còn gọi là đồng thụ thể đối với IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1 (còn gọi là GPR5/CCXCR1). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đích kháng nguyên nêu trên là đích kháng nguyên ở người. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế là đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau được chọn từ danh mục nêu trên. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có hóa trị ba nhưng đặc hiệu kép và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên được chọn từ danh mục nêu trên, hai trong số chúng giống nhau. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có hóa trị ba nhưng đơn đặc hiệu và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên được chọn từ danh mục nêu trên, tất cả chúng giống hệt nhau. Theo một số phương án, protein liên kết này liên kết đặc hiệu ba protein đích mà tương ứng với hai protein đích trên tế bào T và một protein đích khối u. Theo một số phương án, một trong các protein đích trên tế bào T là CD3. Theo một số phương án, một trong các protein đích trên tế bào T là CD28. Theo một số phương án, protein đích khối u này là CD38. Theo một số phương án, protein liên kết này liên kết đặc hiệu ba protein đích mà tương ứng với hai protein đích trên tế bào T và một protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat điphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40,

OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNF α , TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 4, 10, 14, 18, 22, 115;

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125;

(c) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167;

(d) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; hoặc

(e) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5; và
trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1, 3, 9, 13, 17, 21, 114;

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122;

(c) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166;

(d) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128; hoặc

(e) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:

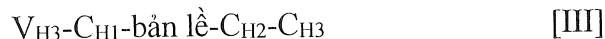


[I]

và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 4, 10, 14, 18, 22, 115;

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125;

(c) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167;

(d) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; hoặc

(e) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5;

trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1, 3, 9, 13, 17, 21, 114;

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122;

(c) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166;

(d) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128; hoặc

(e) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167; và V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} mỗi độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-

125, 138-140, và 149; và (d) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, (a) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45; (b) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45; (c) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53,

11

và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:40, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:41, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:42; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:58, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:59;

(g) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140;

(h) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140;

(i) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ

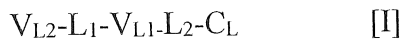
ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125; hoặc (j) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125. Theo một số phương án, (a) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45.

Theo một số phương án, protein liên kết có chứa một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và vị trí liên kết kháng nguyên khác mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên, *ví dụ*, protein đích khối u. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích

khối u được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1. Theo một số phương án, V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người. Theo một số phương án, V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa: (a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 152 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; hoặc (b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 154 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 155. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa: (a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 160 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; hoặc (b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 162 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 163. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa: (a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; (b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 158 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; (c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 164 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; (d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 150 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; hoặc (e) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 166 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 167. Theo một số phương

án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, của miền liên kết kháng-Her2, kháng-CD19, kháng-CD20, kháng-CD38, hoặc kháng-LAMP1 thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88, 94; hoặc

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi của ít nhất là một trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88, 94;

(c) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 169, 171, và 173;

(d) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179; hoặc

(e) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5; và

trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87, 93; hoặc

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi của ít nhất là một trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87, 93;

(c) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 168, 170, và 172;

(d) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137; hoặc

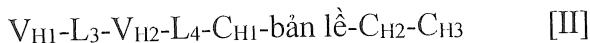
(e) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

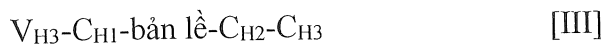
Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88, 94;

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi của ít nhất là một trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88, 94;

(c) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:169, 171, và 173;

(d) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179; hoặc

(e) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5;

trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87, 93;

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi của ít nhất là một trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87, 93;

(c) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:168, 170, và 172;

(d) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137;

(e) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:169, 171, và 173; và mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:168, 170, và 172. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179; và mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, (a) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-

19

20

21

SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144. Theo một số phương án, một hoặc nhiều trong số V_{H1}, V_{L1}, V_{H2}, V_{L2}, V_{H3}, và V_{L3} có chứa một, hai, hoặc ba trình tự CDR của kháng thể thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, protein liên kết có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó một, hai, hoặc ba trong (các) vị trí liên kết kháng nguyên này liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ nhóm gồm có IL-4, IL-13 và TNFα. Theo một số phương án, (a) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu TNFα ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người; (b) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu TNFα ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người; (c) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu TNFα ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người; (d) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu TNFα ở người; (e) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu TNFα ở người; hoặc (f) V_{H1} và V_{L1} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết

đặc hiệu IL13 ở người, V_{H2} và V_{L2} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người, và V_{H3} và V_{L3} tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:168 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:169. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:170 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:171. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:172 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:173.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} . Theo một số phương án, ít nhất là một trong số L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài là 0 axit amin. Theo một số phương án, mỗi L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài ít nhất là một axit amin. Theo một số phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ít nhất là một trong số L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài là 0 axit amin. Theo một số phương án, mỗi L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài ít nhất là một axit amin. Theo một số phương án, một, hai, ba, hoặc cả bốn trong số L_1 , L_2 , L_3 và L_4 có chiều dài nằm trong khoảng từ 0 đến 15 axit amin. Theo một số phương án, ít nhất là hai trong số L_1 , L_2 , L_3 và L_4 có chiều dài nằm trong khoảng từ 1 đến 15 axit amin. Theo một số phương án, (a) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chiều dài là không axit amin hoặc có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148); hoặc (b) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT,

TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148). Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L₂ có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L₃ có chứa trình tự S, và L₄ có chứa trình tự RT; L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₂ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin; L₁ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₂ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin; hoặc L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGS GGGGS (SEQ ID NO:105), L₂ có chiều dài bằng 0 axit amin, L₃ có chứa trình tự GGGGSGGGGS GGGGS (SEQ ID NO:105), và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1}, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3}, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1}, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3}, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1}, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3}, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1}, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3}, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1}, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3},

và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là M428L và N434S. Theo một số phương án, miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; và trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V. Theo một số phương án, miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W. Theo một số phương án, các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba đều có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là M428L và N434S. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; và trong đó chỉ một trong số các vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F. Theo một số phương án, các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 ở người, và trong đó chỉ một trong số các miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc

thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S228P và R409K. Theo một số phương án, các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S228P và R409K. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là F234A và L235A. Theo một số phương án, các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là F234A và L235A. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A. Theo một số phương án, các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người.

Theo một số phương án của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354, 366, 435, và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C, T366W, H435R, và Y436F; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L kappa; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F;

và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L lambda. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba có chứa vùng Fc IgG1 hoặc IgG4 ở người.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ nhất, chuỗi polypeptit thứ hai, chuỗi polypeptit thứ ba và chuỗi polypeptit thứ tư trong đó:

(a) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2;

(b) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2;

(c) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14;

(d) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa

trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14;

(e) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18

(f) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18;

(g) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22;

(h) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương

đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22;

(i) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61;

(j) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61;

(k) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 71;

(l) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; chuỗi

polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 75 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(m) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(n) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 88 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 87 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(o) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 94 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(p) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(q) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(r) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(s) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ

ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(t) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; hoặc

(u) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic được phân lập có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho protein hoặc polypeptit liên kết của chúng theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất vật truyền biểu hiện có chứa phân tử axit nucleic theo một trong số các phương án nêu trên. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ được phân lập có chứa phân tử axit nucleic theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất tế bào chủ được phân lập có chứa vật truyền biểu hiện theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo một số phương án, tế bào chủ được phân lập là tế bào động vật có vú hoặc tế bào côn trùng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hệ vật truyền có chứa một hoặc nhiều vật truyền mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư của protein liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ nhất của protein liên kết, vật truyền thứ hai mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ hai của protein liên kết, vật truyền thứ ba mã

hóa cho chuỗi polypeptit thứ ba của protein liên kết, và vật truyền thứ tư mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ tư của protein liên kết. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein liên kết, và vật truyền thứ hai mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư của protein liên kết. Theo một số phương án, một hoặc nhiều vật truyền là vật truyền biểu hiện. Theo một phương án, sáng chế đề xuất tế bào chủ được phân lập có chứa hệ vật truyền theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất protein liên kết, phương pháp này bao gồm bước: a) nuôi cấy tế bào chủ theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên trong điều kiện sao cho tế bào chủ biểu hiện protein liên kết; và b) phân lập protein liên kết từ tế bào chủ. Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa protein liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên và chất mang được dùng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một protein liên kết hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và vị trí liên kết kháng nguyên khác mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng đồng thời với tác nhân hóa trị liệu. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3,

CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm ở bệnh nhân bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một protein liên kết hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết hoặc được phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm ở bệnh nhân. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein liên kết theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm ở bệnh nhân. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên mà mỗi vị trí này liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ nhóm gồm có IL-4, IL-13 và TNFa. Theo một số phương án, hai trong ba vị trí liên kết liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ nhóm gồm có IL-4, IL-13 và TNFa. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng đồng thời với tác nhân kháng viêm. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28,

CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNNGR-1, ectonucleosit triphosphat điphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp tinh chế protein liên kết được sản xuất bởi tế bào chủ, có chứa bước:

(a) sản xuất trong tế bào chủ protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều đích kháng nguyên hoặc protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng chéo nhau; trong đó chỉ một trong số miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai và miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F;

(b) cho protein liên kết được sản xuất trong bước (a) tiếp xúc với Protein A; và

(c) rửa giải protein liên kết từ Protein A trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết có chứa 0 hoặc 2 miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin là H435R và Y436F.

Theo một số phương án, miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người, và phương pháp này còn chứa bước: (d) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (c) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa; và (e) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa miền C_L lambda. Theo một số phương án, phương pháp này còn chứa bước, sau bước (e), (f) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (e) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda; và (g) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền

C_L lambda ở người; hoặc miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người, và phương pháp này còn chứa bước: (d) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (c) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda; và (e) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, phương pháp này còn chứa bước, sau bước (e), (f) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (e) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa; và (g) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa miền C_L lambda. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thay thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thay thế axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thay thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thay thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, protein liên kết được phát hiện trong một hoặc nhiều bước trong số (c) và (e) bằng cách sử dụng sắc ký tương tác kỵ nước (hydrophobic interaction chromatography - HIC). Theo một số phương án, các miền C_{H3} và/hoặc vùng Fc của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} và/hoặc vùng Fc IgG1 hoặc IgG4 ở người.

Cần hiểu rằng một, một vài, hoặc tất cả các tính chất của các phương án khác nhau được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp để tạo thành các phương án khác của sáng chế. Các khía cạnh này và các khía cạnh khác của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương án này và các phương án khác của sáng chế được mô tả thêm bởi phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Các HÌNH 1A-1C thể hiện hình vẽ dạng sơ đồ của protein liên kết đặc hiệu ba trong một có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu ba protein đích, trong đó cặp polypeptit thứ nhất mang các miền biến đổi kép có định hướng liên kết chéo (VH1-VH2 và VL2-VL1) tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên, và

trong đó cặp polypeptit thứ hai mang miền biến đổi đơn lẻ (VH3 và VL3) tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đơn lẻ. **HÌNH 1A** thể hiện protein liên kết đặc hiệu ba trong một có chứa đột biến "ụ-trong-lỗ", trong đó ụ ở trên cặp polypeptit thứ hai có miền biến đổi đơn lẻ. **HÌNH 1B** thể hiện protein liên kết đặc hiệu ba trong một có chứa đột biến "ụ-trong-lỗ", trong đó ụ ở trên cặp polypeptit thứ nhất có định hướng liên kết chéo. **HÌNH 1C** thể hiện sự định hướng của miền biến đổi trên chuỗi polypeptit, và sự định hướng ụ/lỗ đối với protein liên kết thể hiện trong các Bảng 1-3. "Chuỗi nặng A" (ví dụ, chuỗi polypeptit thứ ba của phần bộc lộ này) dùng để chỉ miền biến đổi của chuỗi nặng A. "Chuỗi nhẹ A" (ví dụ, chuỗi polypeptit thứ tư của phần bộc lộ này) dùng để chỉ miền biến đổi của chuỗi nhẹ A. "Chuỗi nặng B" (ví dụ, chuỗi polypeptit thứ hai của phần bộc lộ này) dùng để chỉ miền biến đổi 1 và miền biến đổi 2 của chuỗi nặng B. "Chuỗi nhẹ B" (ví dụ, chuỗi polypeptit thứ nhất của phần bộc lộ này) dùng để chỉ miền biến đổi 1 và miền biến đổi 2 của chuỗi nhẹ B.

HÌNH 2 thể hiện kết quả của thử nghiệm ELISA xác định sự liên kết của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 1), hoặc kháng thể đối chứng isotyp, với CD3, CD28 và Her2 ở người. Kháng thể đã được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp kháng-Fab được liên hợp peroxidaza củ cải ngựa (HRP).

Các HÌNH 3A-3C thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư vú Her2⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 1"), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-Her2, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC ở người ở E:T=10. **HÌNH 3A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể đặc hiệu ba trong một của tế bào ZR-75-1. **HÌNH 3B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể đặc hiệu ba trong một của tế bào AU565. **HÌNH 3C** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào ZR-75-1 và AU565.

Các HÌNH 4 & 5 thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư vú Her2⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 1), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3

(huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-Her2, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người). **HÌNH 4** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ZR-75-1 bằng cách sử dụng tế bào đơn nhân máu ngoại vi ở người (PBMC) từ người cho KP45926 ở E:T=10. **HÌNH 5** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào AU565 bằng cách sử dụng PBMC ở người từ người cho KP45944 ở E:T=10. **Các HÌNH 4 & 5** xác nhận kết quả giết chết tế bào tương tự như thể hiện trên **các HÌNH 3A-3C** bằng cách sử dụng PBMC từ người cho khác.

Các HÌNH 6A & 6B thể hiện sự hoạt hóa ($CD69^+$) và sự tăng sinh của tế bào T ở người được điều trị bằng protein liên kết đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (HER2/CD28_{sup}xCD3_{mid}; được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 1"), protein liên kết đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 thiếu miền liên kết kháng-CD28 (HER2/ Δ CD28_{sup}xCD3_{mid}), protein liên kết đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 thiếu miền liên kết kháng-CD3 (HER2/CD28_{sup}x Δ CD3_{mid}), protein liên kết đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 thiếu cả miền liên kết kháng-CD28 và kháng-CD3 (HER2/ Δ (CD28_{sup}x Δ CD3_{mid})), kháng thể đơn dòng kháng-CD3 đối chứng, hoặc kháng thể IgG4 đối chứng. **HÌNH 6A** thể hiện sự hoạt hóa ($CD69^+$) của tế bào T $CD4^+$ ở người từ ba người cho. **HÌNH 6B** thể hiện sự hoạt hóa ($CD69^+$) của tế bào T $CD8^+$ ở người từ ba người cho. CD28_{sup}: kháng thể siêu chủ vận kháng-CD28. CD3_{mid}: kháng thể kháng-CD3.

Các HÌNH 7A-C thể hiện IL-2, NF κ B, và sự hoạt hóa con đường yếu tố nhân của tế bào T được hoạt hóa (NFAT) thông qua việc truyền tín hiệu kháng-CD3 và kháng-CD28, như đo được bằng thử nghiệm luxiferaza bằng cách sử dụng tế bào T Jurkat ở người với cấu trúc vùng khởi động-luxiferaza IL-2 (**HÌNH 7A**), cấu trúc vùng khởi động-luxiferaza NF κ B (**HÌNH 7B**), hoặc cấu trúc vùng khởi động-luxiferaza NFAT (**HÌNH 7C**). Kháng thể được thử nghiệm là các kháng thể được mô tả ở trên tham chiếu đến **các HÌNH 6A-6D**.

HÌNH 8 thể hiện kết quả của thử nghiệm ELISA xác định sự liên kết của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD19 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 3"), hoặc kháng thể đối chứng isotyp, với CD3, CD28, và CD19. Kháng thể đã được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp kháng-Fab được liên hợp peroxidaza củ cải ngựa (HRP).

Các **HÌNH 9A-9N** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào u lympho GCB ở người CD19⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD19 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 3"), hoặc các đối chứng được chỉ ra, bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 9A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OCI-LY19. **HÌNH 9B** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào OCI-LY19. **HÌNH 9C** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OCI-LY19 bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48572 ở E:T=10. **HÌNH 9D** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OCI-LY19 bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48573 ở E:T=10. **HÌNH 9E** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào KARPASS-422 u lympho ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48572 ở E:T=10. **HÌNH 9F** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào KARPASS-422 bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48573 ở E:T=10. **HÌNH 9G** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào MeC1 bệnh bạch cầu tế bào B mãn tính ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48572 ở E:T=10. **HÌNH 9H** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào RPMI8226 đa u tủy xương ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48775 ở E:T=10. **HÌNH 9I** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào Raji u lympho Burkitt ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48572 ở E:T=10. **HÌNH 9J** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào HBL1 u lympho tế bào B lớn lan tỏa ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48775 ở E:T=10. **HÌNH 9K** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào SUDHL8 u lympho tế bào lớn bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48572 ở E:T=10. **HÌNH 9L** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào SUDHL8 bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48573 ở E:T=10. **HÌNH 9M** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ARH77 u lympho tế bào B ở người bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48775 ở E:T=10. **HÌNH 9N** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OCI-Ly3 bằng cách sử dụng PBMC từ người cho KP48775 ở E:T=10.

HÌNH 10 thể hiện kết quả của thử nghiệm ELISA xác định sự liên kết của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), hoặc kháng thể đối chứng isotyp, với CD3, CD28 và CD38. Kháng thể đã được liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể thứ cấp kháng-Fab được liên hợp peroxidaza củ cải ngựa (HRP).

Các HÌNH 11A-11D thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư đa u tủy xương ở người CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-CD38, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người). **HÌNH 11A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào MOLP-8 bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 11B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào RPMI-8226 bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 11C** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào KMS-12-BM bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 11D** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào MOLP-8, RPMI-8226, và KMS-12-BM.

Các HÌNH 12A-12D thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư đa u tủy xương ở người CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-CD38, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 12A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào NCI-H929. **HÌNH 12B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào MM.1S. **HÌNH 12C** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào MM.1R. **HÌNH 12D** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào NCI-H929, MM.1S, và MM.1R.

Các HÌNH 13A-13D thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư đa u tủy xương ở người CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-CD38, hoặc kháng thể

đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 13A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OPM-2. **HÌNH 13B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào KMS-26. **HÌNH 13C** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào U266. **HÌNH 13D** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào OPM-2, KMS-26, và U266.

Các HÌNH 14A-14C thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư u lympho ở người CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-CD38, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 14A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào SUDHL-8. **HÌNH 14B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào OCI-LY19. **HÌNH 14C** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào SUDHL-8 và OCI-LY19.

Các HÌNH 15A-15D thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư ALL CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1 kháng-CD38, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC ở người làm tế bào tác động ở E:T=10. **HÌNH 15A** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào KOPN-8. **HÌNH 15B** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào HAL-1. **HÌNH 15C** thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào CCRF-SB. **HÌNH 15D** thể hiện kết quả của phân tích FACS xác định sự biểu hiện bề mặt tế bào của dấu hiệu chỉ thị được chỉ ra trên tế bào KOPN-8, HAL-1, và CCRF-SB.

HÌNH 16 thể hiện kết quả của sự giết chết đặc hiệu qua trung gian kháng thể của tế bào ung thư tủy xương CD38⁺ bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 5" và "Protein Liên Kết 6," tùy thuộc vào miền liên kết kháng-CD28 đặc hiệu được sử dụng), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (huCD28 x CD3), kháng thể IgG1

kháng-CD38, kháng thể IgG1 kháng-CD38 đối chứng, hoặc kháng thể đối chứng (IgG1 ở người), bằng cách sử dụng PBMC từ người cho PK45926 ở E:T=10.

Các HÌNH 17A & 17B thể hiện IL-2, NFκB, và yếu tố nhân của sự hoạt hóa con đường của tế bào T được hoạt hóa (NFAT) thông qua việc truyền tín hiệu kháng-CD3 và kháng-CD28, như đo được bằng thử nghiệm luxiferaza bằng cách sử dụng tế bào T Jurkat ở người với cấu trúc vùng khởi động-luxiferaza IL-2 (**HÌNH 17A**) hoặc cấu trúc vùng khởi động-luxiferaza NFAT (**HÌNH 17B**). Kháng thể được thử nghiệm là kháng thể IgG4 đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 IgG4 (Protein Liên Kết 5, được đánh dấu là "Tri-Ab"), kháng thể IgG4 đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 thiếu miền liên kết CD28 (được đánh dấu là "Tri-Ab (ΔCD28)), kháng thể IgG4 đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 thiếu miền liên kết CD3 (được đánh dấu là "Tri-Ab (ΔCD3)), và kháng thể IgG4 đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 thiếu miền liên kết CD3 và CD28 (được đánh dấu là "Tri-Ab (ΔCD28x ΔCD3)). Thử nghiệm luxiferaza được thực hiện trong hai bản sao đối với mỗi Tri-Ab được chỉ ra.

Các HÌNH 18A-18E thể hiện kết quả của nghiên cứu độ độc tăng liều bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 1") ở động vật linh trưởng không phải là người (tăng liều từ 0,1, 0,5, 2,5, 5, 10, đến 100 μg/kg; con vật được đánh dấu là "409" và "410"). **HÌNH 18A** thể hiện kết quả của tỉ lệ phần trăm tế bào T CD4⁺ tuần hoàn ở mỗi con vật, 6 giờ sau khi dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3. **HÌNH 18B** thể hiện kết quả của tỉ lệ phần trăm tế bào T CD8⁺ tuần hoàn ở mỗi con vật, 6 giờ sau khi dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3. **HÌNH 18C** thể hiện kết quả của sự hoạt hóa (CD69⁺) của tế bào T CD4⁺ tuần hoàn 6 giờ sau khi dùng liều lượng. **HÌNH 18D** thể hiện kết quả của sự hoạt hóa (CD69⁺) của tế bào T CD8⁺ tuần hoàn 6 giờ sau khi dùng liều lượng. **HÌNH 18E** thể hiện sự giải phóng xytokin viêm quan sát được 6 giờ sau khi dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3 ở mỗi lần dùng liều lượng.

Các HÌNH 19A-B thể hiện hoạt tính kháng-khối u *in vivo* của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 1") ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào máu dây

rốn CD34⁺ được cấy bằng tế bào BT474. **HÌNH 19A** thể hiện sự thay đổi của khối lượng cơ thể của chuột được điều trị bằng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 19B** thể hiện sự thay đổi của thể tích khối u ở chuột được điều trị bằng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS.

Các **HÌNH 20A-20H** thể hiện hoạt tính kháng-khối u *in vivo* của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-Her2 x CD28 x CD3 (được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "Protein Liên Kết 1") ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng PBMC ở người được cấy bằng tế bào BT474. **HÌNH 20A** thể hiện tác dụng của việc dùng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3, các nồng độ được chỉ ra của Herceptin, hoặc đối chứng tá được lỏng, lên khối lượng cơ thể của chuột. **HÌNH 20B** thể hiện hoạt tính kháng-khối u phụ thuộc liều lượng của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3, Herceptin hoặc các đối chứng được chỉ ra, như ở con chuột cụ thể. **HÌNH 20C** thể hiện thể tích khối u trung bình ở chuột sau khi dùng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 20D** thể hiện thể tích khối u trung bình ở chuột sau khi dùng các nồng độ được chỉ ra của Herceptin hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 20E** thể hiện đồ thị cột của thể tích khối u trung bình vào ngày 34 ở chuột sau khi dùng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3, các nồng độ được chỉ ra của Herceptin, hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 20F** thể hiện khối lượng khối u trung bình vào ngày 34 ở chuột sau khi dùng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3, các nồng độ được chỉ ra của Herceptin, hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 20G** thể hiện tế bào CD45⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ của người trong máu của chuột khi kết thúc nghiên cứu. **HÌNH 20H** thể hiện tế bào CD45⁺, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ của người ở lách của chuột khi kết thúc nghiên cứu.

Các **HÌNH 21A-F** thể hiện kết quả của nghiên cứu độ độc tăng liều bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5) ở động vật linh trưởng không phải là người (tăng liều từ 0,1, 0,5, 2,5, 5, 10, đến 100 µg/kg). **HÌNH 21A** thể hiện sự hoạt hóa tế bào T (CD69⁺) (đồ thị đường) và sự tăng sinh (đồ thị cột) của tế bào T CD4⁺ tuần hoàn sau khi dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3. **HÌNH 21B** thể hiện sự hoạt hóa tế bào T (CD69⁺) (đồ thị đường) và sự tăng

sinh (đồ thị cột) của tế bào T CD8⁺ tuần hoàn sau khi dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3. **HÌNH 21C** thể hiện sự giải phóng IL6 ở con vật tiếp nhận kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 6 giờ sau mỗi lần dùng liều lượng bởi con vật cụ thể. **HÌNH 21D** thể hiện sự giải phóng IL10 ở con vật tiếp nhận kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 6 giờ sau mỗi lần dùng liều lượng bởi con vật cụ thể. **HÌNH 21E** thể hiện sự giải phóng TNF α ở con vật tiếp nhận kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3. **HÌNH 21F** thể hiện sự giải phóng IFN γ ở con vật tiếp nhận kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 6 giờ sau mỗi lần dùng liều lượng bởi con vật cụ thể.

Các **HÌNH 22A-22C** thể hiện hoạt tính kháng-khối u *in vivo* của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5) ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào máu dây rốn CD34⁺ được cấy bằng tế bào đa u tủy xương RPMI-8226 được tải nạp bằng CD38 và PD-L1. Để làm nghiên cứu dẫn đường, thí nghiệm này xác định khoảng liều lượng hoạt động đối với Protein Liên Kết 5. **HÌNH 22A** thể hiện đường cong sinh trưởng khối u *in vivo* ở các nhóm của các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng. **HÌNH 22B** thể hiện tế bào T CD8⁺ của người xâm nhập khối u ở chuột được dùng protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc các đối chứng được chỉ ra. **HÌNH 22C** thể hiện tế bào T CD4⁺ của người xâm nhập khối u ở chuột được dùng protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc các đối chứng được chỉ ra.

Các **HÌNH 23A-23D** thể hiện hoạt tính *in vivo* của kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5) ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào máu dây sống CD34⁺ được cấy bằng tế bào RPMI-8226 được tải nạp bằng CD38 và PD-L1. **HÌNH 23A** thể hiện sự thay đổi của khối lượng cơ thể của chuột được điều trị bằng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 23B** thể hiện sự thay đổi của thể tích khối u ở chuột được điều trị bằng các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS. **HÌNH 23C** thể hiện thể tích khối u ở mỗi nhóm vào ngày 19. Thể tích khối u ở tất cả các nhóm điều trị thể hiện sự giảm đi đáng kể, mà khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm đối chứng PBS. **HÌNH 23D** thể hiện nồng độ trong huyết thanh của các xytokin viêm IFN-g, TNF, và IL-2 ở chuột bốn giờ sau liều thứ

nhất của các nồng độ được chỉ ra của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 hoặc đối chứng PBS.

Các **HÌNH 24 & 25** thể hiện sự hoạt hóa *in vivo* của tế bào T ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào máu dây sống CD34+ bằng cách dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5; hình tam giác), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (hình vuông), hoặc kháng thể kháng-CD28 IgG4 (hình tròn) bằng cách xác định sự tăng lên của tỉ lệ phần trăm của tế bào T CD69+. **HÌNH 24** thể hiện sự hoạt hóa *in vivo* của tế bào T CD4+. **HÌNH 25** thể hiện sự hoạt hóa *in vivo* của tế bào T CD8+.

Các **HÌNH 26A-26C** thể hiện sự hoạt hóa *in vivo* của tế bào T ở mô hình chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào máu dây sống CD34+ bằng cách dùng kháng thể đặc hiệu ba trong một IgG4 kháng-CD38 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 5; hình tam giác), kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD28 x CD3 (hình vuông), hoặc kháng thể kháng-CD28 IgG4 (hình tròn) bằng cách xác định hàm lượng trong huyết thanh của các cytokin viêm. **HÌNH 26A** thể hiện hàm lượng trong huyết thanh của IL-2. **HÌNH 26B** thể hiện hàm lượng trong huyết thanh của TNF. **HÌNH 26C** thể hiện hàm lượng trong huyết thanh của IFN- γ .

Các **HÌNH 27A & 27B** thể hiện sự tinh chế của các protein được chỉ ra bằng sắc ký loại trừ kích thước. **HÌNH 27A** thể hiện sự tinh chế của Protein Liên Kết 9-15 bằng sắc ký loại trừ kích thước. **HÌNH 27B** thể hiện sự tinh chế của Protein Liên Kết 16-19 bằng sắc ký loại trừ kích thước.

HÌNH 28A minh họa protein liên kết đặc hiệu ba trong một được dùng trong các thí nghiệm để tối ưu hóa sơ đồ và cấu hình tinh chế của các đặc điểm protein liên kết tùy chọn (ví dụ, chuỗi nhẹ kappa/lambda, đột biến ụ/lỗ, và đột biến H435R/Y436F).

HÌNH 28B thể hiện mỗi trong các cấu hình được thử nghiệm.

HÌNH 29 thể hiện sắc ký đồ đại diện từ sắc ký tương tác kỵ nước phân tích (HIC), chứng tỏ rằng protein liên kết đặc hiệu ba trong một có thể phân biệt được từ các loại ghép đôi không phù hợp.

Các **HÌNH 30A & 30B** thể hiện sự tinh chế thành công của protein liên kết có chuỗi nhẹ lambda đối với nhánh CODV, chuỗi nhẹ kappa đối với nhánh Fab, đột biến ụ trên nhánh

CODV, đột biến lỗ trên nhánh Fab, và đột biến RF trên nhánh Fab bởi Protein A sau đó là các bước tinh chế KappaSelect (GE Healthcare). Sự tinh chế thành công của protein liên kết từ các loại ghép đôi không phù hợp được chứng minh bằng sắc ký tương tác kỵ nước (HIC; **HÌNH 30A**) và SDS-PAGE (**HÌNH 30B**).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bộc lộ protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều protein đích, trong đó cặp polypeptit thứ nhất tạo thành protein liên kết mang các miền biến đổi kép có định hướng liên kết chéo và trong đó cặp polypeptit thứ hai tạo thành protein liên kết mang miền biến đổi đơn lẻ.

Định Nghĩa Chung

Như được sử dụng trong phần bộc lộ này, các thuật ngữ sau đây, trừ khi có chỉ dẫn khác, được hiểu là có nghĩa như sau. Trừ khi ngữ cảnh đòi hỏi có nghĩa khác, các thuật ngữ số ít bao gồm nghĩa số nhiều và các thuật ngữ số nhiều bao gồm nghĩa số ít.

Thuật ngữ "polynucleotit" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ polyme axit nucleic sợi đơn hoặc sợi kép có chiều dài ít nhất là 10 nucleotit. Theo các phương án nhất định, các nucleotit bao gồm polynucleotit có thể là ribonucleotit hoặc deoxyribonucleotit hoặc dạng được cải biến của một trong hai loại nucleotit. Sự cải biến này bao gồm sự cải biến bazo chẳng hạn như bromuridin, sự cải biến riboza chẳng hạn như arabinosit và 2',3'-dideoxyriboza, và sự cải biến liên kết giữa các nucleotit chẳng hạn như phosphorothioat, phosphorodithioat, phosphoroselenoat, phosphorodiselenoat, phosphoroanilothioat, phoshoraniladat và phosphoroamidat. Thuật ngữ "polynucleotit" bao gồm cụ thể là các dạng sợi đơn và sợi kép của ADN.

"Polynucleotit được phân lập" là polynucleotit có nguồn gốc hệ gen, cADN, hoặc tổng hợp hoặc một số dạng kết hợp của chúng, mà: (1) không được kết hợp với tất cả hoặc một phần của polynucleotit trong đó polynucleotit được phân lập được tìm thấy trong tự nhiên, (2) được liên kết với polynucleotit mà nó không được liên kết với trong tự nhiên, hoặc (3) không có mặt trong tự nhiên dưới dạng một phần của trình tự lớn hơn.

"Polypeptit được phân lập" là polypeptit mà: (1) không có ít nhất là một số polypeptit khác nó thường được tìm thấy cùng, (2) về cơ bản không có polypeptit khác từ cùng nguồn, ví dụ, từ cùng loài, (3) được biểu hiện bởi tế bào từ loài khác, (4) được tách ra từ ít nhất là

khoảng 50 phần trăm của polynucleotit, lipid, carbohydrat, hoặc nguyên liệu khác mà nó được kết hợp với trong tự nhiên, (5) không được kết hợp (bằng tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị) với một phần của polypeptit mà "polypeptit được phân lập" được kết hợp với trong tự nhiên, (6) được kết hợp có điều khiển (bằng tương tác cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị) với polypeptit mà nó không được kết hợp với trong tự nhiên, hoặc (7) không có mặt trong tự nhiên. Polypeptit được phân lập này có thể được mã hóa bởi ADN hệ gen, cADN, mARN hoặc ARN khác, có nguồn gốc tổng hợp, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Tốt hơn là, polypeptit được phân lập về cơ bản không có các polypeptit hoặc tạp chất khác mà được tìm thấy trong môi trường tự nhiên của nó mà gây trở ngại cho việc sử dụng nó (trị liệu, chẩn đoán, phòng ngừa, nghiên cứu hoặc việc sử dụng khác).

Các kháng thể có trong tự nhiên thường có chứa tetrame. Mỗi tetrame này thường bao gồm hai cặp chuỗi polypeptit giống nhau, mỗi cặp có một chuỗi "nhẹ" chiều dài đầy đủ (thường có khối lượng phân tử khoảng 25 kDa) và một chuỗi "nặng" chiều dài đầy đủ (thường có khối lượng phân tử khoảng 50-70 kDa). Các thuật ngữ "chuỗi nặng" và "chuỗi nhẹ" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ polypeptit globulin miễn dịch bất kỳ có trình tự miền biến đổi đủ để mang lại độ đặc hiệu đối với kháng nguyên đích. Phần đầu tận cùng amino của mỗi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng thường bao gồm miền biến đổi có khoảng từ 100 đến 110 axit amin hoặc nhiều axit amin hơn mà thường chịu trách nhiệm về sự xác định kháng nguyên. Phần đầu tận cùng carboxy của mỗi chuỗi thường xác định miền không đổi chịu trách nhiệm về chức năng tác động. Do đó, trong kháng thể có trong tự nhiên, polypeptit globulin miễn dịch chuỗi nặng chiều dài đầy đủ bao gồm miền biến đổi (V_H) và ba miền không đổi (C_{H1} , C_{H2} , và C_{H3}), trong đó miền V_H ở đầu tận cùng amino của polypeptit và miền C_{H3} ở đầu tận cùng carboxyl, và polypeptit chuỗi nhẹ globulin miễn dịch chiều dài đầy đủ bao gồm miền biến đổi (V_L) và miền không đổi (C_L), trong đó miền V_L ở đầu tận cùng amino của polypeptit và miền C_L ở đầu tận cùng carboxyl.

Chuỗi nhẹ ở người thường được phân loại là chuỗi nhẹ kappa và chuỗi nhẹ lambda, và chuỗi nặng ở người thường được phân loại là mu, delta, gamma, alpha, hoặc epsilon, và lần lượt xác định isotyp kháng thể là IgM, IgD, IgG, IgA, và IgE. IgG có một vài lớp phụ, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgG1, IgG2, IgG3, và IgG4. IgM có lớp phụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgM1 và IgM2. IgA được phân chia tương tự vào các lớp phụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, IgA1 và IgA2. Trong chuỗi nhẹ và chuỗi nặng chiều dài đầy đủ,

miền biến đổi và miền không đổi thường được kết hợp bằng vùng "J" có khoảng 12 axit amin hoặc nhiều hơn, với chuỗi nặng cũng bao gồm vùng "D" có khoảng 10 axit amin nữa. *Xem tài liệu, ví dụ, FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY (Paul, W., ed., Raven Press, 2nd ed., 1989), mà được kết hợp ở đây chỉ để tham khảo.* Các vùng biến đổi của mỗi cặp chuỗi nhẹ/chuỗi nặng thường tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên. Các miền biến đổi của các kháng thể có trong tự nhiên thường thể hiện cùng một cấu trúc chung của vùng khung (FR) tương đối được bảo toàn được kết hợp bởi ba vùng siêu biến, còn được gọi là các vùng xác định tính bổ sung hoặc CDR. CDR từ hai chuỗi của mỗi cặp thường được sắp xếp thẳng hàng bởi vùng khung, mà có thể làm cho liên kết với epitop đặc hiệu. Từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxyl, cả miền biến đổi chuỗi nhẹ và miền biến đổi chuỗi nặng thường có chứa các miền FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, và FR4.

Thuật ngữ "bộ CDR" dùng để chỉ nhóm của ba CDR có mặt trong vùng biến đổi đơn lẻ có khả năng liên kết kháng nguyên. Đường biên chính xác của các CDR này được xác định khác nhau theo hệ thống khác nhau. Hệ thống được mô tả bởi Kabat (Kabat *et al.*, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991)) không chỉ cung cấp hệ thống đánh số gốc rõ ràng có thể áp dụng được cho vùng biến đổi bất kỳ của kháng thể, mà còn cung cấp các ranh giới gốc chính xác xác định ba CDR này. Những CDR này có thể được gọi là CDR Kabat. Chothia và cộng sự (Chothia and Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196: 901-17; Chothia *et al.*, 1989, *Nature* 342: 877-83) phát hiện ra rằng các tiểu phần nhất định trong CDR Kabat chấp nhận các cấu hình khung gần như giống hệt, dù có sự đa dạng lớn ở cấp độ trình tự axit amin. Các tiểu phần này được chỉ định là L1, L2 và L3 hoặc H1, H2 và H3, trong đó "L" và "H" lần lượt chỉ định các vùng chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Các vùng này có thể được gọi là CDR Chothia, mà có ranh giới gộp lên CDR Kabat. Các ranh giới khác xác định CDR gộp lên CDR Kabat đã được mô tả bởi Padlan, 1995, *FASEB J.* 9: 133-39; MacCallum, 1996, *J. Mol. Biol.* 262(5): 732-45; và Lefranc, 2003, *Dev. Comp. Immunol.* 27: 55-77. Các định nghĩa biên CDR khác nữa có thể theo chặt chẽ một trong những hệ thống trong bản mô tả này, nhưng dù sao cũng sẽ gộp lên các CDR Kabat, mặc dù chúng có thể được rút ngắn hoặc kéo dài theo dự đoán hoặc phát hiện thực nghiệm mà các gốc hoặc nhóm gốc cụ thể hoặc thậm chí toàn bộ CDR không ảnh hưởng đáng kể đến việc liên kết kháng nguyên. Các phương pháp được sử dụng trong bản mô tả này có thể sử dụng các CDR được xác định theo hệ thống bất kỳ, mặc dù các phương án nhất định sử dụng CDR

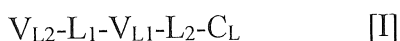
được xác định theo Kabat hoặc Chothia. Việc xác định CDR được dự đoán bằng cách sử dụng trình tự axit amin đã được biết rõ trong lĩnh vực này, chẳng hạn như trong tài liệu Martin, A.C. "Protein sequence and structure analysis of antibody variable domains," *In Antibody Engineering*, Vol. 2. Kontermann R., Dübel S., eds. Springer-Verlag, Berlin, p. 33–51 (2010). Trình tự axit amin của miền biến đổi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ có thể cũng được xem xét để xác định trình tự của CDR bằng các phương pháp thông thường khác, ví dụ, bằng cách so sánh với trình tự axit amin đã biết của vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ khác để xác định các vùng có khả năng siêu biến trình tự. Các trình tự được đánh số có thể được sắp xếp thẳng hàng bằng mắt, hoặc bằng cách sử dụng chương trình sắp xếp thẳng hàng chẳng hạn như chương trình của bộ chương trình CLUSTAL, như mô tả trong tài liệu Thompson, 1994, *Nucleic Acids Res.* 22: 4673-80. Các mô hình phân tử thường được sử dụng để phác họa đúng các vùng khung và CDR và do đó hiệu chỉnh các chỉ định dựa trên trình tự.

Thuật ngữ "Fc" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử có chứa trình tự của mảnh không liên kết kháng nguyên bắt nguồn từ sự phân giải của kháng thể hoặc được sản xuất theo cách khác, dù ở dạng monome hay multime, và có thể chứa vùng bản lề. Nguồn globulin miễn dịch ban đầu của Fc tự nhiên tốt hơn là có nguồn gốc từ người và có thể là globulin miễn dịch bất kỳ, mặc dù IgG1 và IgG2 được ưu tiên. Các phân tử Fc được tạo thành từ polypeptit dạng monome mà có thể được liên kết vào dạng đime hoặc multime bằng sự kết hợp cộng hóa trị (*tức là*, liên kết disulfua) và không cộng hóa trị. Số lượng liên kết disulfua liên phân tử giữa dưới đơn vị dạng monome của các phân tử Fc tự nhiên nằm trong khoảng từ 1 đến 4 tùy thuộc vào lớp (ví dụ, IgG, IgA, và IgE) hoặc lớp phụ (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, và IgGA2). Một ví dụ của Fc là đime được liên kết disulfua có nguồn gốc từ sự phân giải papain của IgG. Thuật ngữ "Fc tự nhiên" như dùng trong bản mô tả này là chung cho các dạng monome, đime, và multime.

Mảnh F(ab) thường bao gồm một chuỗi nhẹ và các miền V_H và C_{H1} của một chuỗi nặng, trong đó phần chuỗi nặng V_H - C_{H1} của mảnh F(ab) không thể tạo thành liên kết disulfua với polypeptit chuỗi nặng khác. Như dùng trong bản mô tả này, mảnh F(ab) có thể cũng bao gồm một chuỗi nhẹ chứa hai miền biến đổi phân tách bởi cầu nối axit amin và một chuỗi nặng chứa hai miền biến đổi phân tách bởi cầu nối axit amin và miền C_{H1} .

Mảnh F(ab') thường bao gồm một chuỗi nhẹ và một phần của một chuỗi nặng mà chứa nhiều vùng không đổi (ở giữa các miền C_{H1} và C_{H2}), sao cho liên kết disulfua giữa các chuỗi có thể được tạo thành giữa hai chuỗi nặng để tạo thành phân tử $F(ab')_2$.

Thuật ngữ "protein liên kết" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử không có trong tự nhiên (hoặc tái tổ hợp hoặc được thiết kế) mà liên kết đặc hiệu với ít nhất là một kháng nguyên đích, và mà có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ít nhất là ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Phân tử "tái tổ hợp" là phân tử được điều chế, được biểu hiện, được tạo ra, hoặc được phân lập bằng phương thức tái tổ hợp.

Một phương án của sáng chế đề xuất protein liên kết có độ đặc hiệu sinh học và miễn dịch học với từ một đến ba kháng nguyên đích. Phương án khác của sáng chế đề xuất phân tử axit nucleic có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho chuỗi polypeptit mà tạo thành protein liên kết này. Phương án khác của sáng chế đề xuất vật truyền biểu hiện có chứa phân tử axit nucleic có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho chuỗi polypeptit mà tạo thành protein liên kết này. Phương án khác nữa của sáng chế đề xuất tế bào chủ mà biểu hiện protein liên kết này (*tức là*, có chứa phân tử axit nucleic hoặc vật truyền mã hóa cho chuỗi polypeptit mà tạo thành protein liên kết này).

Thuật ngữ "khả năng tương hợp" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ khả năng hoán đổi lẫn nhau của các miền biến đổi ở trong định dạng protein liên kết và giữ lại sự cuộn gập và ái lực liên kết cuối cùng. "Khả năng tương hợp đầy đủ" dùng để chỉ khả năng để tương hợp thứ tự của cả miền V_{H1} và miền V_{H2} , và do đó thứ tự của miền V_{L1} và miền V_{L2} , trong chuỗi polypeptit có công thức I hoặc chuỗi polypeptit có công thức II (*tức là*, để đảo ngược thứ tự) trong khi giữ lại khả năng thực hiện chức năng đầy đủ của protein liên kết như được chứng minh bởi sự giữ lại ái lực liên kết. Hơn nữa, cần lưu ý rằng các ký hiệu V_H và V_L chỉ dùng để chỉ vị trí của miền trên chuỗi protein cụ thể ở định dạng cuối cùng. Ví dụ như, V_{H1} và V_{H2} có thể có nguồn gốc từ các miền V_{L1} và V_{L2} trong các kháng thể mẹ và được đặt vào các vị trí V_{H1} và V_{H2} trong protein liên kết. Tương tự, V_{L1} và V_{L2} có thể có nguồn gốc từ các miền V_{H1} và V_{H2} trong các kháng thể mẹ và được đặt ở các vị trí V_{H1} và V_{H2} trong protein liên kết. Do đó, các ký hiệu V_H và V_L dùng để chỉ vị trí hiện tại và không phải là vị trí ban đầu trong kháng thể mẹ. Do đó các miền V_H và V_L "có thể tương hợp."

Thuật ngữ "kháng nguyên" hoặc "kháng nguyên đích" hoặc "đích kháng nguyên" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử hoặc một phần của phân tử mà có khả năng được liên kết bởi protein liên kết, và ngoài ra có khả năng được sử dụng ở động vật để sản xuất kháng thể có khả năng liên kết với epitop của kháng nguyên đó. Kháng nguyên đích có thể có một hoặc nhiều epitop. Đối với mỗi kháng nguyên đích được nhận diện bởi protein liên kết giống như kháng thể, protein liên kết có khả năng cạnh tranh với kháng thể nguyên vẹn mà nhận diện kháng nguyên đích này.

Thuật ngữ "Her2" dùng để chỉ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người 2 mà là thành viên của họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì.

"CD3" là polypeptit yếu tố cụm biệt hóa 3 và là protein bề mặt tế bào T mà thường là một phần của phức hợp thụ thể tế bào T (TCR).

"CD28" là polypeptit cụm biệt hóa 28 và là protein bề mặt tế bào T mà cung cấp tín hiệu đồng kích thích cho sự hoạt hóa tế bào T và sự sống sót.

"CD19" là polypeptit cụm biệt hóa 19 và nằm trên tế bào B.

"CD20" là polypeptit cụm biệt hóa 20 và là phosphoprotein được hoạt hóa-glycosyl hóa biểu hiện trên bề mặt của tế bào B.

"CD38" là polypeptit cụm biệt hóa 38 và là glycoprotein tìm thấy trên bề mặt của nhiều tế bào miễn dịch.

"LAMP1" là protein màng liên kết lysosom 1.

"IL-4" là interleukin 4 và là xytokin gây ra sự biệt hóa của tế bào T trợ giúp nguyên bản.

"IL-13" là interleukin 13 và là xytokin được tiết ra bởi nhiều loại tế bào chẳng hạn như tế bào T.

"TNF α " là yếu tố hoại tử khối u alpha và là xytokin tham gia vào sự viêm toàn thân.

Thuật ngữ "chất ăn khớp tế bào T" dùng để chỉ protein liên kết định hướng vào hệ miễn dịch vật chủ, cụ thể hơn là hoạt tính gây độc tế bào của tế bào T cũng như là định hướng vào protein đích khối u.

Thuật ngữ "protein liên kết đơn đặc hiệu" dùng để chỉ protein liên kết mà liên kết đặc hiệu với một đích kháng nguyên.

Thuật ngữ "protein liên kết hóa trị một" dùng để chỉ protein liên kết mà có một vị trí liên kết kháng nguyên.

Thuật ngữ "protein liên kết đặc hiệu kép" dùng để chỉ protein liên kết mà liên kết đặc hiệu với hai đích kháng nguyên khác nhau.

Thuật ngữ "protein liên kết hóa trị hai" dùng để chỉ protein liên kết mà có hai vị trí liên kết.

Thuật ngữ "protein liên kết đặc hiệu ba trong một" dùng để chỉ protein liên kết mà liên kết đặc hiệu với ba đích kháng nguyên khác nhau.

Thuật ngữ "protein liên kết hóa trị ba" dùng để chỉ protein liên kết mà có ba vị trí liên kết. Theo các phương án cụ thể protein liên kết hóa trị ba có thể liên kết với một đích kháng nguyên. Theo phương án khác, protein liên kết hóa trị ba có thể liên kết với hai đích kháng nguyên. Theo phương án khác, protein liên kết hóa trị ba có thể liên kết với ba đích kháng nguyên.

Protein liên kết "được phân lập" là protein liên kết mà đã được nhận diện và được phân tách và/hoặc được thu hồi từ thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Thành phần tạp chất của môi trường tự nhiên của nó là nguyên liệu mà gây trở ngại cho việc sử dụng để chẩn đoán hoặc trị liệu đối với protein liên kết, và có thể bao gồm enzym, hormon, và các chất tan là protein hoặc không là protein khác. Theo một số phương án, protein liên kết sẽ được tinh chế: (1) đến lớn hơn 95% theo khối lượng của kháng thể như được xác định bằng phương pháp Lowry, và tốt nhất là lớn hơn 99% theo khối lượng, (2) đến mức độ đủ để thu được ít nhất là 15 gốc của trình tự axit amin đầu tận cùng N hoặc bên trong bằng cách sử dụng thiết bị xác định trình tự cột quay, hoặc (3) đến độ đồng nhất bằng SDS-PAGE trong điều kiện khử hoặc không khử bằng cách sử dụng xanh Coomassie hoặc, tốt hơn là, nhuộm màu bạc. Protein liên kết được phân lập bao gồm protein liên kết *in situ* ở trong tế bào tái tổ hợp vì ít nhất là một thành phần của môi trường tự nhiên của protein liên kết không có mặt.

Các thuật ngữ "về cơ bản tinh khiết" hoặc "về cơ bản được tinh chế" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc loại mà là loại chiếm ưu thế có mặt (*tức là*, trên cơ sở mol nó dư thừa hơn so với các loại cụ thể khác bất kỳ ở trong hợp phần). Theo một số phương án, phân đoạn về cơ bản được tinh chế là hợp phần trong đó các loại có chứa ít nhất là khoảng 50% (trên cơ sở mol) của tất cả các loại đại phân tử có mặt. Theo phương án khác, hợp phần về cơ bản tinh khiết có chứa lớn hơn khoảng 80%, 85%, 90%, 95%, hoặc 99% của tất cả các loại macro mol có mặt trong hợp phần. Theo phương án khác nữa, các loại này được tinh chế đến độ đồng nhất cốt yếu (các loại tạp nhiễm không thể phát hiện được trong hợp phần này bằng các phương pháp phát hiện thông thường) trong đó hợp phần này về cơ bản gồm có các loại đại phân tử đơn lẻ.

Protein liên kết "làm trung hòa" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử mà có thể phong bế hoặc về cơ bản làm giảm chức năng tác động của kháng nguyên đích mà nó liên kết với. Như dùng trong bản mô tả này, "về cơ bản làm giảm" có nghĩa là ít nhất là giảm đi khoảng 60%, tốt hơn là ít nhất là khoảng 70%, tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 75%, tốt

hơn nữa là ít nhất là khoảng 80%, tốt hơn nữa là ít nhất là khoảng 85%, tốt nhất là ít nhất là khoảng 90% của chức năng tác động của kháng nguyên đích.

Thuật ngữ "epitop" bao gồm thể quyết định bất kỳ, tốt hơn là thể quyết định polypeptit, có khả năng liên kết đặc hiệu với globulin miễn dịch hoặc thụ thể tế bào T. Theo các phương án nhất định, thể quyết định epitop bao gồm nhóm bề mặt có hoạt tính hóa học của các phân tử chẳng hạn như axit amin, chuỗi bên của đường, các nhóm phosphoryl, hoặc các nhóm sulfonyl, và, theo các phương án nhất định, có thể có đặc điểm cấu trúc ba chiều cụ thể, và/hoặc đặc điểm điện tích cụ thể. Epitop là vùng của kháng nguyên mà được liên kết bởi kháng thể hoặc protein liên kết. Theo các phương án nhất định, protein liên kết được cho là liên kết đặc hiệu kháng nguyên khi nó ưu tiên nhận diện kháng nguyên đích của nó trong hỗn hợp phức của protein và/hoặc các đại phân tử. Theo một số phương án, protein liên kết được cho là liên kết đặc hiệu kháng nguyên khi hằng số phân ly cân bằng $\leq 10^{-8}$ M, tốt hơn nữa là khi hằng số phân ly cân bằng $\leq 10^{-9}$ M, và tốt nhất là khi hằng số phân ly $\leq 10^{-10}$ M.

Hằng số phân ly (K_D) của protein liên kết có thể được xác định, ví dụ như, bằng cộng hưởng plasmon bề mặt. Thông thường, phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt đo tương tác liên kết thời gian thực giữa phối tử (kháng nguyên đích trên ma trận cảm biến sinh học) và chất phân tích (protein liên kết trong dung dịch) bằng cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) bằng cách sử dụng hệ thống BIAcore (Pharmacia Biosensor; Piscataway, NJ). Phân tích plasmon bề mặt cũng có thể được thực hiện bằng cách làm cố định chất phân tích (protein liên kết trên ma trận cảm biến sinh học) và trình diện phối tử (kháng nguyên đích). Thuật ngữ " K_D ," như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hằng số phân ly của tương tác giữa protein liên kết cụ thể và kháng nguyên đích.

Thuật ngữ "liên kết đặc hiệu" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ khả năng của protein liên kết hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để liên kết với kháng nguyên chứa epitop với K_d bằng ít nhất là khoảng 1×10^{-6} M, 1×10^{-7} M, 1×10^{-8} M, 1×10^{-9} M, 1×10^{-10} M, 1×10^{-11} M, 1×10^{-12} M, hoặc lớn hơn, và/hoặc để liên kết với epitop với ái lực mà lớn hơn ít nhất là hai lần ái lực của nó đối với kháng nguyên không đặc hiệu.

Thuật ngữ "cầu nối" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ một hoặc nhiều gốc axit amin xen giữa các miền globulin miễn dịch để tạo ra sự di động đủ cho các miền của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng để cuộn gập vào globulin miễn dịch vùng biến đổi kép liên kết chéo.

Cầu nối được cài xen ở vùng chuyển tiếp giữa các miền biến đổi hoặc giữa các miền biến đổi và không đổi, lần lượt, ở cấp độ trình tự. Vùng chuyển tiếp giữa các miền có thể được xác định bởi vì kích thước xấp xỉ của miền globulin miễn dịch đã được biết rõ. Vị trí chính xác của vùng chuyển tiếp miền có thể được xác định bằng cách định vị sự kéo căng peptit mà không tạo thành các thành phần cấu trúc bậc hai chẳng hạn như tấm beta hoặc xoắn alpha như được chứng minh bởi dữ liệu thí nghiệm hoặc như có thể giả thiết bằng các kỹ thuật tạo mô hình hoặc dự đoán cấu trúc bậc hai. Cầu nối được mô tả trong bản mô tả này được đề cập đến dưới dạng L_1 , mà nằm trên chuỗi nhẹ ở giữa đầu tận cùng C của V_{L2} và đầu tận cùng N của miền V_{L1} ; và L_2 , mà nằm trên chuỗi nhẹ ở giữa đầu tận cùng C của V_{L1} và đầu tận cùng N của miền C_L . Cầu nối chuỗi nặng được biết đến dưới dạng L_3 , mà nằm ở giữa đầu tận cùng C của V_{H1} và đầu tận cùng N của miền V_{H2} ; và L_4 , mà nằm ở giữa đầu tận cùng C của V_{H2} và đầu tận cùng N của miền C_{H1} .

Thuật ngữ "vật truyền" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử bất kỳ (ví dụ, axit nucleic, plasmit, hoặc virus) mà được sử dụng để truyền thông tin mã hóa cho tế bào chủ. Thuật ngữ "vật truyền" bao gồm phân tử axit nucleic mà có khả năng vận chuyển axit nucleic khác mà nó được kết nối với. Một loại vật truyền là "plasmit," mà dùng để chỉ phân tử ADN sợi kép mạch vòng mà các mảnh ADN khác có thể được cài xen vào. Loại vật truyền khác là vật truyền virus, trong đó các mảnh ADN khác có thể được cài xen vào hệ gen virus. Các vật truyền nhất định có khả năng tự sao chép ở tế bào chủ mà chúng được đưa vào (ví dụ, vật truyền vi khuẩn có điểm mở đầu sao chép vi khuẩn và vật truyền động vật có vú thể bổ sung). Các vật truyền khác (ví dụ, các vật truyền động vật có vú không thuộc thể bổ sung) có thể được hợp nhất vào hệ gen của tế bào chủ khi đưa vào tế bào chủ và do đó được sao chép cùng với hệ gen của vật chủ. Hơn nữa, các vật truyền nhất định có khả năng định hướng sự biểu hiện của gen mà chúng được liên kết có điều khiển với. Các vật truyền này được đề cập đến trong bản mô tả này dưới dạng "vật truyền biểu hiện tái tổ hợp" (hoặc đơn giản là "vật truyền biểu hiện"). Nhìn chung, vật truyền biểu hiện để sử dụng trong kỹ thuật ADN tái tổ hợp thường ở dạng plasmit. Các thuật ngữ "plasmit" và "vật truyền" có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này dưới dạng plasmit là dạng vật truyền thường được sử dụng nhất. Tuy nhiên, sáng chế được dự định là bao gồm các dạng vật truyền biểu hiện khác, chẳng hạn như vật truyền virus (ví dụ, retrovirus, adenovirus và virus kết hợp adeno có khiếm khuyết sao chép), mà có chức năng tương đương.

Cụm từ "tế bào chủ tái tổ hợp" (hoặc "tế bào chủ") như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ tế bào mà vật truyền biểu hiện tái tổ hợp được đưa vào. Tế bào chủ tái tổ hợp hoặc tế bào chủ được dự định là chỉ dùng để chỉ tế bào nhất định cụ thể, nhưng cũng dùng để chỉ con cháu của tế bào này. Bởi vì các cải biến nhất định có thể xảy ra ở các thế hệ tiếp theo do đột biến hoặc ảnh hưởng của môi trường, trên thực tế, con cháu có thể không thể giống nhệt tế bào bố mẹ, nhưng các tế bào này vẫn được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ "tế bào chủ" như được sử dụng trong bản mô tả này. Nhiều loại hệ thống biểu hiện tế bào chủ có thể được sử dụng để biểu hiện protein liên kết, bao gồm các hệ thống biểu hiện vi khuẩn, nấm men, baculovirut, và động vật có vú (cũng như là các hệ thống biểu hiện hiển thị thể thực khuẩn). Ví dụ về vật truyền biểu hiện vi khuẩn thích hợp là pUC19. Để biểu hiện protein liên kết tái tổ hợp, tế bào chủ được biến nạp hoặc được chuyển nạp với một hoặc nhiều vật truyền biểu hiện tái tổ hợp mang mảnh ADN mã hóa cho chuỗi polypeptit của protein liên kết sao cho chuỗi polypeptit được biểu hiện trong tế bào chủ và, tốt hơn là, được tiết vào môi trường trong đó tế bào chủ được nuôi cấy, từ mà môi trường này protein liên kết có thể được thu hồi.

Thuật ngữ "biến nạp" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ sự thay đổi ở đặc điểm di truyền của tế bào, và tế bào đã được biến nạp khi nó được cải biến để chứa ADN mới. Ví dụ như, tế bào được biến nạp khi nó được cải biến di truyền từ trạng thái tự nhiên của nó. Sau khi biến nạp, ADN biến nạp có thể tái tổ hợp với ADN của tế bào bằng cách tích hợp theo cách vật lý vào nhiễm sắc thể của tế bào, hoặc có thể được duy trì tạm thời dưới dạng thành phần thể bổ sung mà không được sao chép, hoặc có thể sao chép độc lập như plasmit. Tế bào được coi là được biến nạp ổn định khi ADN được sao chép cùng với sự phân chia của tế bào. Thuật ngữ "chuyển nạp" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ sự hấp thụ ADN lạ hoặc ngoại lai bởi tế bào, và tế bào "được chuyển nạp" khi ADN ngoại lai được đưa vào bên trong màng tế bào. Nhiều kỹ thuật chuyển nạp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các kỹ thuật này có thể được sử dụng để đưa một hoặc nhiều phân tử ADN ngoại lai vào trong tế bào chủ thích hợp.

Thuật ngữ "có trong tự nhiên" như dùng trong bản mô tả này và áp dụng cho thực thể dùng để chỉ thực tế là thực thể này có thể được tìm thấy trong tự nhiên và chưa được thao tác bởi con người. Ví dụ như, polynucleotit hoặc polypeptit mà có mặt trong sinh vật (bao gồm virut) mà có thể được phân lập từ nguồn trong tự nhiên và không được cải biến có chủ định bởi con người là có trong tự nhiên. Tương tự, "không có trong tự nhiên" như dùng trong bản

mô tả này dùng để chỉ thực thể mà không được tìm thấy trong tự nhiên hoặc mà đã được cải biến về mặt cấu trúc hoặc được tổng hợp bởi con người.

Như dùng trong bản mô tả này, hai mươi axit amin thông thường và các chữ viết tắt của chúng tuân theo việc sử dụng thông thường. Các chất đồng phân lập thể (ví dụ, D-axit amin) của hai mươi axit amin thông thường; axit amin không tự nhiên và chất tương tự chẳng hạn như axit amin được thế hai lần α , α , axit amin N-alkyl, axit lactic, và axit amin không thông thường khác cũng có thể là thành phần thích hợp cho chuỗi polypeptit của protein liên kết. Ví dụ về axit amin không thông thường bao gồm: 4-hydroxyprolin, γ -carboxyglutamat, ϵ -N,N,N-trimetyllysin, ϵ -N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-methylhistidin, 5-hydroxylysin, σ -N-metylarginin, và các axit amin và axit imin tương tự khác (ví dụ, 4-hydroxyprolin). Trong ký hiệu polypeptit dùng trong bản mô tả này, hướng bên trái là hướng đầu tận cùng amino và hướng bên phải là hướng đầu tận cùng carboxyl, theo cách sử dụng và quy ước tiêu chuẩn.

Các gốc có trong tự nhiên có thể được chia thành các lớp dựa trên tính chất chuỗi bên thông thường:

- (1) kỵ nước: Met, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Tyr, Pro;
- (2) ưa nước phân cực: Arg, Asn, Asp, Gln, Glu, His, Lys, Ser, Thr;
- (3) béo: Ala, Gly, Ile, Leu, Val, Pro;
- (4) béo kỵ nước: Ala, Ile, Leu, Val, Pro;
- (5) ưa nước trung tính: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- (6) có tính axit: Asp, Glu;
- (7) có tính bazơ: His, Lys, Arg;
- (8) gốc mà ảnh hưởng đến sự định hướng chuỗi: Gly, Pro;
- (9) thơm: His, Trp, Tyr, Phe; và
- (10) thơm kỵ nước: Phe, Trp, Tyr.

Sự thế axit amin bảo toàn có thể bao gồm sự trao đổi thành viên của một trong các lớp này với thành viên khác của cùng lớp. Sự thế không bảo toàn có thể bao gồm sự trao đổi thành viên của một trong các lớp này với thành viên của lớp khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định biên thể thích hợp của chuỗi polypeptit của protein liên kết bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã được biết rõ. Ví dụ như, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể nhận diện khu vực thích hợp của chuỗi polypeptit mà có thể được thay đổi mà không phá hủy hoạt tính bằng cách nhắm đích các vùng không được cho là quan trọng đối với hoạt tính. Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể nhận ra gốc và phần của phân tử mà được bảo toàn giữa các polypeptit tương tự. Ngoài ra, ngay cả các khu vực mà có thể là quan trọng đối với hoạt tính sinh học hoặc đối với cấu trúc có thể là đối tượng cho sự thể axit amin bảo toàn mà không phá hủy hoạt tính sinh học hoặc mà không ảnh hưởng bất lợi đến cấu trúc polypeptit.

Thuật ngữ "bệnh nhân" như dùng trong bản mô tả này bao gồm đối tượng là người và động vật.

Các thuật ngữ "việc điều trị" hoặc "điều trị" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ cả việc điều trị trị liệu và biện pháp phòng ngừa hoặc ngăn chặn. Các đối tượng cần điều trị bao gồm đối tượng bị rối loạn cũng như là đối tượng được xác nhận là có rối loạn hoặc đối tượng trong đó rối loạn cần được ngăn ngừa. Theo phương án cụ thể, protein liên kết có thể được dùng để điều trị cho người mắc ung thư, hoặc người dễ mắc ung thư, hoặc làm cải thiện ung thư ở đối tượng là người. Protein liên kết cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh ung thư ở người bệnh. Theo phương án cụ thể, bệnh ung thư là đa u tủy xương, bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, u lympho, ung thư vú chẳng hạn như ung thư vú Her2+, u lympho tế bào B trung tâm mầm hoặc bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp tính tế bào B, Theo phương án khác, protein liên kết có thể được dùng để điều trị cho người mắc rối loạn viêm, hoặc người dễ mắc rối loạn viêm, hoặc làm cải thiện rối loạn viêm ở đối tượng là người.

Thuật ngữ "dược phẩm" hoặc "hợp phần trị liệu" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hợp chất hoặc hợp phần có khả năng gây ra tác dụng trị liệu mong muốn khi được dùng thích hợp cho bệnh nhân.

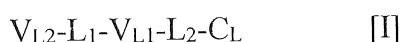
Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ một hoặc nhiều nguyên liệu chế phẩm thích hợp để thực hiện hoặc tăng cường sự phân phối của protein liên kết.

Các thuật ngữ "lượng hữu hiệu" và "lượng hữu hiệu để điều trị" khi dùng để đề cập đến dược phẩm có chứa một hoặc nhiều protein liên kết dùng để chỉ lượng hoặc liều lượng đủ để tạo ra kết quả trị liệu mong muốn. Cụ thể hơn là, lượng hữu hiệu để điều trị là lượng của protein liên kết đủ để ức chế, trong một khoảng thời gian nào đó, một hoặc nhiều quy trình bệnh lý xác định về mặt lâm sàng kèm theo tình trạng bệnh cần điều trị. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy thuộc vào protein liên kết cụ thể mà được sử dụng, và cũng phụ thuộc vào nhiều yếu tố và điều kiện có liên quan đến bệnh nhân cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn. Ví dụ như, nếu protein liên kết được dùng *in vivo*, các yếu tố chẳng hạn như tuổi, khối lượng, và sức khỏe của bệnh nhân cũng như là đường cong đáp ứng liều lượng và dữ liệu gây độc thu được trong hoạt động động vật tiền lâm sàng sẽ thuộc về các yếu tố được xem xét. Việc xác định lượng hữu hiệu hoặc lượng hữu hiệu để điều trị của dược phẩm nhất định nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Một phương án của sáng chế đề xuất dược phẩm có chứa chất mang dược dụng và lượng hữu hiệu để điều trị của protein liên kết.

Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Và/Hoặc Hóa Trị Ba

Theo một phương án, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (*ví dụ*, ba) đích kháng nguyên hoặc protein đích khác nhau, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

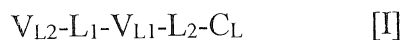
C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Theo một phương án, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) đích kháng nguyên hoặc protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

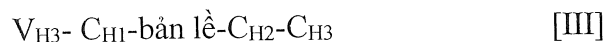
Theo một phương án, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) đích kháng nguyên hoặc protein đích khác nhau, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

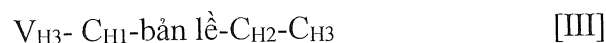
Theo một phương án, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) đích kháng nguyên hoặc protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

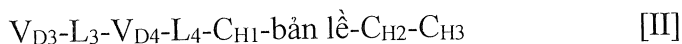
và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất và chuỗi polypeptit thứ hai có định hướng liên kết chéo mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên khác biệt. Theo một số phương án, V_{H1} và V_{L1} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất. Theo một số phương án, V_{H2} và V_{L2} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai. Theo một số phương án, polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba. Theo một số phương án, V_{H3} và V_{L3} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba.

Theo một phương án, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) đích kháng nguyên hoặc protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{D1} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{D2} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ hai;

V_{D3} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ ba;

V_{D4} là miền biến đổi của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch thứ tư;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một, hai, hoặc ba đích kháng nguyên hoặc protein đích. Theo một số phương án, protein liên kết liên kết với ba đích kháng nguyên. Theo một số phương án, protein liên kết liên kết với ba đích kháng nguyên khác nhau. Theo một số phương án, hai trong số các vị trí liên kết kháng nguyên liên kết với cùng một đích kháng nguyên. Theo các phương án này, protein liên kết có chứa các miền liên kết giống nhau hai lần, hoặc các miền liên kết khác nhau, và/hoặc liên kết đặc hiệu các kháng nguyên hoặc epitop khác nhau trên cùng một đích kháng nguyên. Theo một số phương án, ba trong số các vị trí liên kết kháng nguyên liên kết với cùng một đích kháng nguyên. Theo các phương án này, protein liên kết có chứa các miền liên kết giống nhau ba lần, hoặc các miền liên kết khác nhau, và/hoặc liên kết đặc hiệu các kháng nguyên hoặc epitop khác nhau trên cùng một đích kháng nguyên.

Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 2, 4, 10, 14, 18, 22 hoặc 115; và mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} , độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 1, 3, 9, 13, 17, 21 hoặc 114. Theo

phương án khác, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88 hoặc 94; và mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập là miền biến đổi có nguồn gốc từ trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87 hoặc 93. Theo phương án khác, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125; và mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122. Theo phương án khác, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa các vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 61, 63, 69, 71, 74, 76, 82, 86, 88 hoặc 94; và mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 60, 62, 68, 73, 75, 81, 85, 87 hoặc 93. Theo một số phương án, mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 169, 171, và 173; và/hoặc mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 168, 170, và 172. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179; và/hoặc mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167; và/hoặc mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; và/hoặc mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng của miền biến đổi có chứa trình tự axit amin như nêu trong

trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128. Theo một số phương án, mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ và/hoặc trình tự miền biến đổi thể hiện trong các Bảng 2-5.

Theo các phương án cụ thể, thứ tự của các miền V_{H1} và V_{H2} , và do đó thứ tự của các miền V_{L1} và V_{L2} , trong chuỗi polypeptit có công thức I hoặc chuỗi polypeptit có công thức II (tức là, để đảo ngược thứ tự) được hoán đổi.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 2.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 14.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 14.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương

đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 18.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 18.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 22.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID

NO: 10 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 22.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 61.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 60; và chuỗi

polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 61.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 71 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 71.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 76; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 75 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 75 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 75; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 74.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 82; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 81 hoặc

trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO:81 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 81; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 74.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 88 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 88 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 88; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 87 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 87 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 87; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 86.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 94 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 94 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 94; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 93 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 93; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương

đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 86.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 74.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 86.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 tùy ý

có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 74.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 86.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 115.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 115.

Theo phương án khác, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) protein đích khác nhau, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

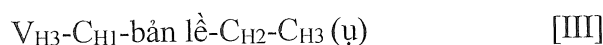
Theo phương án khác, protein liên kết theo sáng chế là protein liên kết đặc hiệu ba trong một và/hoặc hóa trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều (ví dụ, ba) protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất và chuỗi polypeptit thứ hai có định hướng liên kết chéo mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên khác biệt. Theo một số phương án, V_{H1} và V_{L1} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ

nhất. Theo một số phương án, VH2 và VL2 tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai. Theo một số phương án, polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba. Theo một số phương án, VH3 và VL3 tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa một hoặc nhiều cải biến. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai và chuỗi polypeptit thứ ba của protein liên kết là khác nhau, *ví dụ*, có (các) miền C_{H1} , C_{H2} , và/hoặc C_{H3} khác nhau (chẳng hạn như các miền bao gồm sự cải biến được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa một hoặc nhiều cải biến. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất và chuỗi polypeptit thứ tư của protein liên kết là khác nhau, *ví dụ*, có các miền C_L khác nhau (chẳng hạn như các miền bao gồm sự cải biến được mô tả trong bản mô tả này, và/hoặc các miền C_L lambda so với kappa).

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:150, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 150, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:151, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 151. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:152, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 152, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:153, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 153. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:154, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 154, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có

chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:155, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 155. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:156, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 156, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:157, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 157. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:158, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 158, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:159, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 159. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:160, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 160, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:161, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 161. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:162, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 162, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:163, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với

các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 163. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:164, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 164, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:165, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 165. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:166, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 166, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:167, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 167. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:168, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 168, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:169, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 169. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:170, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 170, và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95%, ít nhất là 96%, ít nhất là 97%, ít nhất là 98%, ít nhất là 99%, hoặc 100% với SEQ ID NO:171, tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO: 171. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một, hai, hoặc ba đích kháng nguyên với hằng số phân ly cân bằng (K_D) mà nhỏ hơn hoặc bằng 1 μ M, 500nM, 100nM, 50nM, 10nM, 5nM, hoặc 1nM. Các thử nghiệm ví dụ để xác định K_D là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, theo một số phương án, K_D được xác định bằng cách đo động học liên kết ở giữa 0°C và 37°C *ví dụ*, ở 0°C, 4°C, 25°C, hoặc 37°C) bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong Ví dụ 1 (*ví dụ*, SPR hoặc ELISA).

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết đặc hiệu với, và/hoặc phong bế việc truyền tín hiệu qua trung gian bởi, một hoặc nhiều xytokin. Các thử nghiệm giải phóng xytokin ví dụ là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, theo một số phương án, sự giải phóng xytokin được thử nghiệm bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong Ví dụ 1.

81

thứ hai mà liên kết đặc hiệu protein đích trên tế bào T, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người. Theo một số phương án, các vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất và thứ hai liên kết đặc hiệu protein đích khối u chẳng hạn lần lượt được chọn từ CD3 và CD28. Theo một số phương án, các vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất và thứ hai liên kết đặc hiệu protein đích khối u chẳng hạn lần lượt được chọn từ CD28 và CD3. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba liên kết đặc hiệu CD19, CD20, CD38, Her2, hoặc LAMP1. Các ví dụ khác nữa về các đích và protein đích này được nêu *dưới đây*.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên hoặc protein đích. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên hoặc protein đích. Các ví dụ khác nữa về đích kháng nguyên hoặc protein đích này được nêu *dưới đây*. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba liên kết đặc hiệu CD19, CD20, CD38, Her2, hoặc LAMP1. Các ví dụ khác nữa về đích kháng nguyên khối u hoặc protein đích khối u này được nêu *dưới đây*.

Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 152 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 154 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 155. Các trình tự VH, VL, và/hoặc CDR khác của kháng thể mà liên kết đặc hiệu CD3 thích hợp để sử dụng trong protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể được tìm thấy trong Công Bố Quốc Tế Số WO2016/116626, mà được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 34, 35 và 36, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 52, 53 và 54; hoặc (ii) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 34, 35 và 36, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 149, 53 và 54. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 là một phần của chuỗi polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO:3. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 là một phần của chuỗi polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO:4.

Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 160 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 162 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 163. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 28, 29 và 30, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 46, 47 và 48; hoặc (ii) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 31, 32 và 33, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 49, 50 và 51. Theo một số phương

án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 là một phần của chuỗi polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO:3 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO:3. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 là một phần của chuỗi polypeptit có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO:4 tùy ý có chứa các CDR mà tương đồng 100% với các CDR của chuỗi polypeptit của SEQ ID NO:4.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu CD38, hoặc vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu CD38, trong đó:

□ vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu CD3 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 34, 35 và 36, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 52, 53 và 54; hoặc (ii) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 34, 35 và 36, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 149, 53 và 54; và

□ vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu CD28 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 28, 29 và 30, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 46, 47 và 48; hoặc (ii) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 31, 32 và 33, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 49, 50 và 51; và

□ vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu CD38 có chứa (i) ba CDR chuỗi nặng lần lượt có SEQ ID NO. 40, 41 và 42, và ba CDR chuỗi nhẹ lần lượt có SEQ ID NO. 58, 44 và 59.

Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 157; miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 158 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 159; miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 164

và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 165; miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 150 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; hoặc miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 166 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 167. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa sáu CDR, hoặc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, thể hiện trong các Bảng 2-5. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa sáu CDR của miền liên kết kháng-Her2, kháng-CD19, kháng-CD20, kháng-CD38, hoặc kháng-LAMP1 thể hiện trong các Bảng 2-5.

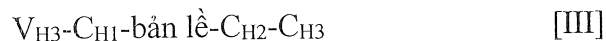
Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:169, 171, và 173; và

trong đó:

mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:168, 170, và 172.

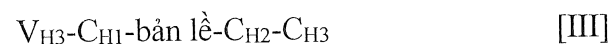
Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179; và

trong đó:

mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137.

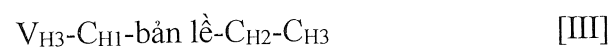
Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167; và

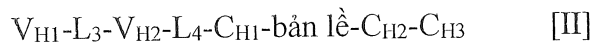
trong đó:

mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166.

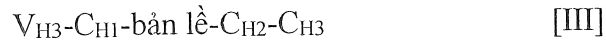
Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; và

trong đó:

mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên không phải là CD3 hoặc CD28. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, và vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên ở người không phải là CD3 hoặc CD28. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa (a) vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa (i) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 152 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 153, (ii) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 154 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 155, (iii) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36, và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54, hoặc (iv) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36, và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:149, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; (b) vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa (i) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 160 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 161, (ii) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 162 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 163, (iii) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30, và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ

ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48, hoặc (iv) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33, và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; và (c) vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên không phải là CD3 hoặc CD28. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:4 hoặc 10, chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:3 hoặc 9, và chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư, trong đó chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư tạo thành miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên không phải là CD3 hoặc CD28. Theo một số phương án, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu đích kháng nguyên không phải là CD3 hoặc CD28 liên kết với đích kháng nguyên được chọn từ A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (còn gọi là VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (còn gọi là MCP-1), CCL3 (còn gọi là MIP-1a), CCL4 (còn gọi là MIP-1b), CCL5 (còn gọi là RANTES), CCL7 (còn gọi là MCP-3), CCL8 (còn gọi là mcp-2), CCL11 (còn gọi là eotaxin), CCL15 (còn gọi là MIP-1d), CCL17 (còn gọi là TARC), CCL19 (còn gọi là MIP-3b), CCL20 (còn gọi là MIP-3a), CCL21 (còn gọi là MIP-2), CCL24 (còn gọi là MPIF-2/eotaxin-2), CCL25 (còn gọi là TECK), CCL26 (còn gọi là eotaxin-3), CCR3, CCR4, CD19, CD20, CD23 (còn gọi là FCER2, thụ thể đối với IgE), CD24, CD27, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (còn gọi là B7-1), CD86 (còn gọi là B7-2), CD122, CD137 (còn gọi là 41BB), CD137L, CD152 (còn gọi là CTLA4), CD154 (còn gọi là CD40L), CD160, CD272, CD273 (còn gọi là PDL2), CD274 (còn gọi là PDL1), CD275 (còn gọi là B7H2), CD276 (còn gọi là B7H3), CD278 (còn gọi là ICOS), CD279 (còn gọi là PD-1), CDH1 (còn gọi là E-cadherin), chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (còn gọi là M-CSF), CSF-2 (còn gọi là GM-CSF), CSF-3 (còn gọi là GCSF), CX3CL1 (còn gọi là SCYD1), CXCL12 (còn gọi là SDF1), CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (còn gọi là thụ thể

đối với IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4 (còn gọi là b4 integrin), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (còn gọi là thụ thể đối với IL33), STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (còn gọi là đồng thụ thể đối với IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1 (còn gọi là GPR5/CCXCR1).

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID

NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:37, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:38, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:39; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:55, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:56, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:57.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:37, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:38, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:39; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:55, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:56, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:57.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:40, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:41, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:42; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:58, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:59.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:40, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:41, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:42; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:58, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:59.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và

V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có

trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID

NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự

axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO: 47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125.

Theo một số phương án, V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và

V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125.

Đích kháng nguyên

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, hoặc ba) trong số các đích kháng nguyên hoặc protein đích sau đây: A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (còn gọi là VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (còn gọi là MCP-1), CCL3 (còn gọi là MIP-1a), CCL4 (còn gọi là MIP-1b), CCL5 (còn gọi là RANTES), CCL7 (còn gọi là MCP-3), CCL8 (còn gọi là mcp-2), CCL11 (còn gọi là eotaxin), CCL15 (còn gọi là MIP-1d), CCL17 (còn gọi là TARC), CCL19 (còn gọi là MIP-3b), CCL20 (còn gọi là MIP-3a), CCL21 (còn gọi là MIP-2), CCL24 (còn gọi là MPIF-2/eotaxin-2), CCL25 (còn gọi là TECK), CCL26 (còn gọi là eotaxin-3), CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23 (còn gọi là FCER2, thụ thể đối với IgE), CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (còn gọi là B7-1), CD86 (còn gọi là B7-2), CD122, CD137 (còn gọi là 41BB), CD137L, CD152 (còn gọi là CTLA4), CD154 (còn gọi là CD40L), CD160, CD272, CD273 (còn gọi là PDL2), CD274 (còn gọi là PDL1), CD275 (còn gọi là B7H2), CD276 (còn gọi là B7H3), CD278 (còn gọi là ICOS), CD279 (còn gọi là PD-1), CDH1 (còn gọi là E-cadherin), chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (còn gọi là M-CSF), CSF-2 (còn gọi là GM-CSF), CSF-3 (còn gọi là GCSF), CX3CL1 (còn gọi là SCYD1), CXCL12 (còn gọi là SDF1), CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (còn gọi là thụ thể đối với IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4 (còn gọi là b4 integrin), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (còn gọi là thụ thể đối với IL33), STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (còn gọi là đồng thụ thể đối với IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1 (còn gọi là GPR5/CCXCR1). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đích kháng nguyên nêu trên là đích kháng nguyên ở người.

Theo một phương án, protein liên kết liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều đích kháng nguyên khối u (ví dụ, protein đích). Theo phương án khác, protein liên kết liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều protein đích khối u và một hoặc nhiều protein đích trên tế bào T bao gồm phức hệ thụ thể tế bào T. Các protein liên kết chất ăn khớp tế bào T này có khả năng tuyển mộ tế bào T tạm thời để nhắm đích tế bào và, cùng lúc đó, hoạt hóa hoạt tính dung giải tế bào của tế bào T. Ví dụ về protein đích trên tế bào T bao gồm nhưng không giới hạn ở CD3 và CD28, trong số những cái khác. Các ví dụ khác nữa về đích kháng nguyên hoặc protein đích này được nêu ở trên. Theo một số phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một có thể được tạo ra bằng cách kết hợp các miền liên kết kháng nguyên của hai hoặc nhiều kháng thể đơn đặc hiệu (kháng thể mẹ) vào một kháng thể. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều (ví dụ, một, hai, hoặc ba) trong số các đích kháng nguyên sau đây: CD3, CD19, CD20, CD28, CD38, Her2, LAMP1, IL-4, IL-13 và TNF α .

Theo một số phương án của sáng chế, protein liên kết hóa trị ba có khả năng liên kết ba đích kháng nguyên. Theo một số phương án của sáng chế, protein liên kết hóa trị ba có khả năng liên kết ba đích kháng nguyên khác nhau. Theo một phương án, protein liên kết đặc hiệu ba trong một và một cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng có khả năng liên kết hai đích kháng nguyên hoặc epitop khác nhau và một cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng có khả năng liên kết một đích kháng nguyên hoặc epitop. Theo phương án khác, protein liên kết có khả năng liên kết ba đích kháng nguyên khối u. Theo phương án khác, protein liên kết có khả năng liên kết ba đích kháng nguyên khối u khác nhau. Theo phương án khác, protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều đích kháng nguyên.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều protein đích khối u. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu ba epitop trên protein đích khối u đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu ba epitop khác nhau trên protein đích khối u đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết hai epitop khác nhau trên protein đích khối u thứ nhất, và một epitop trên protein đích khối u thứ hai. Theo một số phương án, các protein đích khối u thứ nhất và thứ hai là khác nhau. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu ba protein đích khối u khác nhau.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều protein đích xytokin. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu

ba epitop trên protein đích xytokin đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu ba epitop khác nhau trên protein đích xytokin đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết hai epitop khác nhau trên protein đích xytokin thứ nhất, và một epitop trên protein đích xytokin thứ hai. Theo một số phương án, các protein đích xytokin thứ nhất và thứ hai là khác nhau. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu ba protein đích xytokin khác nhau. Theo một số phương án, một hoặc nhiều protein đích xytokin là một hoặc nhiều trong số IL-4, IL-13 và/hoặc TNF α . Các ví dụ khác nữa về protein đích xytokin được nêu *dưới đây*.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết với một hoặc nhiều protein đích khối u và một hoặc nhiều protein đích tế bào T. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu một protein đích khối u và hai epitop khác nhau trên protein đích tế bào T đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu một protein đích khối u và hai protein đích tế bào T khác nhau (ví dụ, CD28 và CD3). Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu một protein đích tế bào T và hai epitop khác nhau trên protein đích khối u đơn lẻ. Theo một số phương án, protein liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu một protein đích tế bào T và hai protein đích khối u khác nhau. Theo một số phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein liên kết tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên mà nhắm đích đặc hiệu hai protein đích tế bào T, và chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư của protein liên kết tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u. Theo một số phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein liên kết tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên mà nhắm đích đặc hiệu hai protein đích khối u, và chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư của protein liên kết tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích tế bào T. Theo một số phương án, một hoặc nhiều protein đích khối u là một hoặc nhiều trong số CD3, CD19, CD20, CD28, CD38, Her2, LAMP1, IL-4, IL-13 và/hoặc TNF α . Theo một số phương án, một hoặc nhiều protein đích tế bào T là một hoặc nhiều CD3 và CD28. Các ví dụ khác nữa về protein đích khối u và protein đích tế bào T được nêu *trên đây*.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế liên kết, độc lập với nhau, một, hai hoặc ba đích kháng nguyên hoặc protein đích, giống nhau hoặc khác nhau, được chọn từ protein đích xytokin, kháng nguyên đích khối u hoặc protein đích khối u, protein đích tế bào T, chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch, chất điều biến điểm kiểm tra miễn dịch, phân tử đồng

kích thích điểm kiểm tra miễn dịch, và/hoặc phân tử đích trên bề mặt của tế bào miễn dịch. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có hóa trị ba nhưng đặc hiệu kép và có khả năng liên kết đặc hiệu hai lần với các đích kháng nguyên hoặc protein đích giống nhau. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu hai epitop khác nhau trên protein đích xytokin đơn lẻ, kháng nguyên đích khối u hoặc protein đích khối u, protein đích tế bào T, chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch, chất điều biến điểm kiểm tra miễn dịch, phân tử đồng kích thích điểm kiểm tra miễn dịch, và/hoặc phân tử đích trên bề mặt của tế bào miễn dịch. Các ví dụ khác nữa về đích kháng nguyên hoặc protein đích này được nêu ở trên.

Protein liên kết theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các miễn hoặc trình tự thu được hoặc có nguồn gốc từ kháng thể người hoặc không ở người bất kỳ, bao gồm, ví dụ, kháng thể người, kháng thể chuột, hoặc kháng thể được làm cho giống người.

Cầu nối

Theo một số phương án, cầu nối L₁, L₂, L₃ và L₄ có chiều dài nằm trong khoảng từ không axit amin (chiều dài=0) đến khoảng 100 axit amin, hoặc ít hơn 100, 50, 40, 30, 20, hoặc 15 axit amin hoặc ít hơn. Cầu nối cũng có thể dài 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, hoặc 1 axit amin. L₁, L₂, L₃ và L₄ trong một protein liên kết có thể đều có cùng trình tự axit amin hoặc có thể đều có các trình tự axit amin khác nhau.

Ví dụ về cầu nối thích hợp bao gồm gốc glyxin (Gly) đơn lẻ; peptit diglyxin (Gly-Gly); tripeptit (Gly-Gly-Gly); peptit có bốn gốc glyxin (Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 98); peptit có năm gốc glyxin (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 99); peptit có sáu gốc glyxin (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 100); peptit có bảy gốc glyxin (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 101); peptit có tám gốc glyxin (Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly-Gly; SEQ ID NO: 102). Các dạng kết hợp khác của gốc axit amin có thể được sử dụng chẳng hạn như peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 103), peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 104), peptit Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (SEQ ID NO: 105), và peptit Gly-Gly-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-Ser-Gly-Gly (SEQ ID NO: 148). Cầu nối thích hợp khác bao gồm gốc Ser, và Val đơn lẻ; dipeptit Arg-Thr, Gln-Pro, Ser-Ser, Thr-Lys, và Ser-Leu; Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 106), Thr-Val-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 107), Gln-Pro-Lys-Ala-Ala (SEQ ID NO: 108), Gln-Arg-Ile-Glu-Gly (SEQ ID NO: 109); Ala-Ser-Thr-Lys-Gly-Pro-Ser (SEQ ID NO: 110), Arg-Thr-Val-Ala-

Ala-Pro-Ser (SEQ ID NO:111), Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO:112), và His-Ile-Asp-Ser-Pro-Asn-Lys (SEQ ID NO:113). Các ví dụ liệt kê ở trên không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào, và cầu nối có chứa axit amin được chọn ngẫu nhiên được chọn từ nhóm gồm có valin, loxin, isoloxin, serin, treonin, lysin, arginin, histidin, aspartat, glutamat, asparagin, glutamin, glyxin, và prolin đã được thể hiện là thích hợp trong protein liên kết. Mô tả thêm về trình tự cầu nối, *xem tài liệu, ví dụ, WO2012135345*.

Độ tương đồng và trình tự của các gốc axit amin trong cầu nối có thể thay đổi tùy thuộc vào loại thành phần cấu trúc bậc hai cần đạt được trong cầu nối. Ví dụ, glyxin, serin, và alanin là tốt nhất cho cầu nối có độ linh hoạt lớn nhất. Một số dạng kết hợp của glyxin, prolin, treonin, và serin hữu dụng nếu cần cầu nối cứng hơn và được kéo dài hơn. Gốc axit amin bất kỳ có thể được xem xét làm cầu nối kết hợp với các gốc axit amin khác để tạo cấu trúc cầu nối peptit lớn hơn khi cần thiết tùy thuộc vào các tính chất mong muốn.

Theo một số phương án, chiều dài của L_1 bằng ít nhất là hai lần chiều dài của L_3 . Theo một số phương án, chiều dài của L_2 bằng ít nhất là hai lần chiều dài của L_4 . Theo một số phương án, chiều dài của L_1 bằng ít nhất là hai lần chiều dài của L_3 , và chiều dài của L_2 bằng ít nhất là hai lần chiều dài của L_4 . Theo một số phương án, L_1 có chiều dài là từ 3 đến 12 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là từ 3 đến 14 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là từ 1 đến 8 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 1 đến 3 gốc axit amin. Theo một số phương án, L_1 có chiều dài là từ 5 đến 10 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là từ 5 đến 8 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là từ 1 đến 5 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là từ 1 đến 2 gốc axit amin. Theo một số phương án, L_1 có chiều dài là 7 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là 5 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là 1 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là 2 gốc axit amin. Theo một số phương án, L_1 có chiều dài là 10 gốc axit amin, L_2 có chiều dài là 10 gốc axit amin, L_3 có chiều dài là 0 gốc axit amin, và L_4 có chiều dài là 0 gốc axit amin. Theo một số phương án, mỗi L_1 , L_2 , L_3 , và L_4 có chiều dài được chọn độc lập nằm trong khoảng từ 0 đến 15 axit amin (*ví dụ, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15 axit amin*), trong đó ít nhất là hai trong số các cầu nối có chiều dài nằm trong khoảng từ 1 đến 15 axit amin (*ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, hoặc 15 axit amin*). Theo một số phương án, mỗi L_1 , L_2 , L_3 , và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin.

Theo một số phương án, L_1 , L_2 , L_3 , và/hoặc L_4 có chứa trình tự Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525). Theo một số phương án, L_1 có chứa trình tự Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ

ID NO: 525). Theo một số phương án, L₃ có chứa trình tự Asp-Lys-Thr-His-Thr (SEQ ID NO: 525).

Theo một số phương án, L₁, L₂, L₃, và/hoặc L₄ có chứa trình tự có nguồn gốc từ trình tự có trong tự nhiên ở chỗ tiếp giáp giữa miền biến đổi kháng thể và miền không đổi kháng thể (ví dụ, như được mô tả trong WO2012/135345). Ví dụ, theo một số phương án, cầu nối có chứa trình tự được tìm thấy ở vùng chuyển tiếp giữa miền V_H và C_{H1} nội sinh, hoặc giữa miền V_L và C_L nội sinh (ví dụ, kappa hoặc lambda). Theo một số phương án, cầu nối có chứa trình tự được tìm thấy ở vùng chuyển tiếp giữa miền V_H và C_{H1} nội sinh ở người, hoặc giữa miền V_L và C_L nội sinh ở người (ví dụ, kappa hoặc lambda ở người).

Theo một số phương án, L₁, L₂, L₃, và/hoặc L₄ có chứa trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 175). Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 175). Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 175), L₂ có chứa trình tự Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg (SEQ ID NO: 176), L₃ có chứa trình tự Ser, và L₄ có chứa trình tự Arg-Thr. Theo một số phương án, L₃ có chứa trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 175). Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự Ser, L₂ có chứa trình tự Arg-Thr, L₃ có chứa trình tự Gly-Gln-Pro-Lys-Ala-Ala-Pro (SEQ ID NO: 175) và L₄ có chứa trình tự Thr-Lys-Gly-Pro-Ser-Arg (SEQ ID NO: 176).

Theo một số phương án, mỗi L₁, L₂, L₃ và L₄ độc lập có chứa trình tự được chọn từ (GGGGS)_n (trong đó n là số nguyên nằm giữa 0 và 5; SEQ ID NO:174), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GSGSSGSGG (SEQ ID NO:148). Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L₂ có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L₃ có chứa trình tự S, và L₄ có chứa trình tự RT. Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₂ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin. Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự GSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₂ có chứa trình tự GSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin. Theo một số phương án, L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), L₂ có chiều dài bằng 0 axit amin, L₃ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin. Theo một

số phương án, L_1 và L_2 có chiều dài bằng không axit amin, và mỗi L_3 và L_4 có chứa trình tự được chọn độc lập được chọn từ $(GGGGS)_n$ (trong đó n là số nguyên nằm giữa 0 và 5; SEQ ID NO:174), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148). Theo một số phương án, L_3 và L_4 có chiều dài bằng không axit amin, và mỗi L_1 và L_2 có chứa trình tự được chọn độc lập được chọn từ $(GGGGS)_n$ (trong đó n là số nguyên nằm giữa 0 và 5; SEQ ID NO:174), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148).

Vùng Fc và miền không đổi

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc nối với CH1, vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc nối với CH1, vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc nối với CH1, vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, và chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc nối với CH1, vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế bao gồm một hoặc hai biến thể Fc. Thuật ngữ "biến thể Fc" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ phân tử hoặc trình tự mà được cải biến từ Fc tự nhiên nhưng vẫn có chứa vị trí liên kết đối với thụ thể cứu vãn, FcRn (thụ thể Fc sơ sinh). Biến thể Fc ví dụ, và tương tác của chúng với thụ thể cứu vãn, đã được biết trong lĩnh vực. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" có thể bao gồm phân tử hoặc trình tự mà được làm cho giống người từ Fc tự nhiên không phải ở người. Ngoài ra, Fc tự nhiên có chứa vùng mà có thể được loại bỏ bởi vì chúng tạo ra đặc điểm cấu trúc hoặc hoạt tính sinh học không cần thiết đối với protein liên kết giống như kháng thể theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" có chứa phân tử hoặc trình tự mà thiếu một hoặc nhiều vị trí hoặc gốc Fc tự nhiên, hoặc trong đó một hoặc nhiều vị trí hoặc gốc Fc có được cải biến, mà ảnh hưởng hoặc tham gia vào: (1) sự tạo thành liên kết disulfua, (2) sự không tương hợp với tế bào chủ

được chọn, (3) sự không độ tương đồng mầm ở đầu tận cùng N khi biểu hiện trong tế bào chủ được chọn, (4) sự glycosyl hóa, (5) sự tương tác với bề mặt, (6) liên kết với thụ thể Fc không phải là thụ thể cứu vãn, hoặc (7) sự gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC).

Để cải thiện năng suất của protein liên kết, các miền C_{H3} có thể được thay đổi bằng công nghệ "ụ-trong-lỗ" mà được mô tả chi tiết với một vài ví dụ trong, ví dụ như, Công bố Quốc tế Số WO 96/027011, Ridgway *et al.*, 1996, *Protein Eng.* 9: 617-21; và Merchant *et al.*, 1998, *Nat. Biotechnol.* 16: 677-81. Cụ thể là, bề mặt tương tác của hai C_{H3} được thay đổi để làm tăng sự dimer hóa khác loại của cả hai chuỗi nặng chứa hai miền C_{H3} này. Mỗi miền trong hai miền C_{H3} (của hai chuỗi nặng) có thể là "ụ," trong khi miền kia là "lỗ." Việc đưa vào của cầu disulfua làm ổn định thêm heterodimer (Merchant *et al.*, 1998; Atwell *et al.*, 1997, *J. Mol. Biol.* 270: 26-35) và làm tăng hiệu suất. Theo các phương án cụ thể, ụ ở trên cặp polypeptit thứ hai có miền biến đổi đơn lẻ. Theo phương án khác, ụ ở trên cặp polypeptit thứ nhất có sự định hướng liên kết chéo. Theo phương án khác nữa, các miền C_{H3} không bao gồm ụ trong lỗ.

Theo một số phương án, protein liên kết của phân bội này có chứa đột biến "ụ" trên chuỗi polypeptit thứ hai và đột biến "lỗ" trên chuỗi polypeptit thứ ba. Theo một số phương án, protein liên kết của phân bội này có chứa đột biến "ụ" trên chuỗi polypeptit thứ ba và đột biến "lỗ" trên chuỗi polypeptit thứ hai. Theo một số phương án, đột biến "ụ" có chứa (các) sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và/hoặc 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU. Theo một số phương án, sự thế axit amin là S354C, T366W, T366Y, S354C và T366W, hoặc S354C và T366Y. Theo một số phương án, đột biến "ụ" có chứa sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU. Theo một số phương án, sự thế axit amin là S354C và T366W. Theo một số phương án, đột biến "lỗ" có chứa (các) sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 407 và, tùy ý, 349, 366, và/hoặc 368 và của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU. Theo một số phương án, sự thế axit amin là Y407V hoặc Y407T và tùy ý Y349C, T366S, và/hoặc L368A. Theo một số phương án, đột biến "lỗ" có chứa sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU. Theo một số phương án, sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi

chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa (các) sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 366 và tùy ý 354 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366W hoặc T366Y và tùy ý S354C; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa (các) sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 407 và tùy ý 349, 366, và/hoặc 368 và của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y407V hoặc Y407T và tùy ý Y349C, T366S, và/hoặc L368A.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa (các) sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 407 và tùy ý 349, 366, và/hoặc 368 và của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y407V hoặc Y407T và tùy ý Y349C, T366S, và/hoặc L368A; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa (các) sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 366 và tùy ý 354 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366W hoặc T366Y và tùy ý S354C.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thể axit amin ở vị trí tương ứng với vị trí 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366W; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa (các) sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 366, 368, và/hoặc 407 và của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366S, L368A, và/hoặc Y407V.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa (các) sự

thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 366, 368, và/hoặc 407 và của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366S, L368A, và/hoặc Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở vị trí tương ứng với vị trí 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là T366W.

Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người.

Theo một số phương án, protein liên kết của phần bộc lộ này có chứa một hoặc nhiều đột biến để cải thiện thời gian bán thải trong huyết thanh (Xem tài liệu ví dụ, Hinton, P.R. et al. (2006) *J. Immunol.* 176(1):346-56). Theo một số phương án, đột biến có chứa sự thể ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong

đó sự thế axit amin là M428L và N434S. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH1, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, và chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH1, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH2 và CH3, trong đó các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là M428L và N434S. Theo một số phương án, protein liên kết của phần bộc lộ này có chứa đột biến ụ và lỗ và một hoặc nhiều đột biến để cải thiện thời gian bán thải trong huyết thanh. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều đột biến để cải thiện độ ổn định, ví dụ, của vùng bản lề và/hoặc bề mặt chung đime của IgG4 (Xem tài liệu ví dụ, Spiess, C. *et al.* (2013) *J. Biol. Chem.* 288:26583-26593). Theo một số phương án, đột biến có chứa sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S228P và R409K. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với CH₁, vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH₂ và CH₃, và chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với CH₁, vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch CH₂ và CH₃; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S228P và R409K. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa đột biến ụ và đột biến lỗ và một hoặc nhiều đột biến để cải thiện độ ổn định. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều đột biến để cải thiện sự tinh chế, ví dụ, bằng cách điều biến ái lực đối với chất phản ứng tinh chế. Ví dụ, đã biết rằng protein liên kết heterodime có thể được tinh chế chọn lọc ra khỏi dạng homodime của chúng nếu một trong hai vùng Fc của dạng heterodime chứa (các) đột biến mà

làm giảm hoặc triệt tiêu sự liên kết với Protein A, bởi vì dạng heterodime này có ái lực trung gian đối với sự tinh chế dựa trên Protein A so với dạng homodim và có thể được rửa giải chọn lọc từ Protein A, *ví dụ*, bằng cách sử dụng độ pH khác (*Xem tài liệu ví dụ*, Smith, E.J. *et al.* (2015) *Sci. Rep.* 5:17943). Theo một số phương án, đột biến có chứa sự thể ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , và chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; và trong đó chỉ một trong số các vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa đột biến ụ và đột biến lỗ và một hoặc nhiều đột biến để cải thiện sự tinh chế. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều đột biến để làm giảm chức năng tác động, *ví dụ*, khả năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể qua trung gian thụ thể Fc (ADCP), sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), và/hoặc sự gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A. Theo một số phương án, vùng Fc của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là vùng Fc IgG1 ở người, và trong đó mỗi vùng Fc này có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc

thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234, 235, 329 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là L234A, L235A, và P329A. Theo một số phương án, vùng Fc của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là vùng Fc IgG1 ở người, và trong đó mỗi vùng Fc này có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234, 235, và 329 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là L234A, L235A, và P329A. Theo một số phương án, đột biến có chứa sự thế ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , và chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế có chứa đột biến κ và đột biến λ và một hoặc nhiều đột biến để làm giảm chức năng tác động. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người. Theo một số phương án, các vùng Fc thứ nhất và/hoặc thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người. Mô tả thêm về đột biến Fc ở vị trí 329, *xem tài liệu, ví dụ*, Shields, R.L. *et al.* (2001) *J. Biol. Chem.* 276:6591-6604 và WO1999051642.

Theo một số phương án, các loại đột biến được mô tả ở trên có thể được kết hợp theo thứ tự hoặc ở dạng kết hợp bất kỳ. Ví dụ, protein liên kết theo sáng chế có thể có chứa hai hoặc nhiều đột biến "u" và "lỗ", một hoặc nhiều đột biến để cải thiện thời gian bán thải trong huyết thanh, một hoặc nhiều đột biến để cải thiện độ ổn định IgG4, một hoặc nhiều đột biến để cải thiện sự tinh chế, và/hoặc một hoặc nhiều đột biến để làm giảm chức năng tác động được mô tả ở trên.

Theo phương án nhất định, protein liên kết theo sáng chế có chứa: chuỗi polypeptit thứ nhất mà có chứa miền C_L lambda; miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai mà có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba mà có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và chuỗi polypeptit thứ tư mà có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354, 366, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C, T366W, H435R, và Y436F; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L kappa; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L lambda.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký ái lực protein A, sắc ký ái lực chuỗi nhẹ kappa (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa KappaSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare), và tùy ý sắc ký ái lực chuỗi nhẹ lambda (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa LambdaFabSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare).

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký ái lực protein A, sắc ký ái lực chuỗi nhẹ lambda (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa LambdaFabSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare), và tùy ý sắc ký ái lực chuỗi nhẹ kappa (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa KappaSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare). Theo một số phương án, protein liên kết có chứa hai vùng Fc, mỗi vùng Fc này có chứa miền C_{H3} , và chỉ một trong số các miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký ái lực protein A, sau đó sắc ký ái lực chuỗi nhẹ kappa (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa KappaSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare), sau đó tùy ý sắc ký ái lực chuỗi nhẹ lambda (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa LambdaFabSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare) theo thứ tự. Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được tinh chế bằng sắc ký ái lực protein A, sau đó sắc ký ái lực chuỗi nhẹ lambda (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa LambdaFabSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare), sau đó tùy ý sắc ký ái lực chuỗi nhẹ kappa (ví dụ, bằng cách sử dụng nhựa KappaSelect theo hướng dẫn của nhà sản xuất; GE Healthcare) theo thứ tự. Ví dụ, theo một số phương án, protein liên kết được cho tiếp xúc với Protein A, được rửa giải từ Protein A trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết có chứa 0 hoặc 2 miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin là H435R và Y436F, được cho tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa (ví dụ, như được dùng trong nhựa KappaSelect; GE Healthcare), và được rửa giải từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L lambda (ví dụ, theo hướng dẫn của nhà sản xuất). Điều kiện thích hợp để rửa giải Protein A là đã biết trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở gradien rửa giải từng bước từ pH4,5-2,8. Theo một số phương án, Protein A hoặc biến thể Protein A hữu dụng đối với sự tinh chế protein được sử dụng. Theo một số phương án, protein A được gắn vào cơ chất hoặc nhựa, ví dụ, dưới dạng một phần của môi trường sắc ký. Theo một số phương án, sau khi rửa giải từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa, protein liên kết được cho tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda (ví dụ, như được dùng trong nhựa LambdaFabSelect; GE Healthcare), và được rửa giải từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L kappa (ví dụ, theo hướng dẫn của nhà sản xuất). Theo một số

phương án, protein liên kết theo sáng chế được phát hiện bằng cách sử dụng sắc ký HIC. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa: chuỗi polypeptit thứ nhất mà có chứa miền C_L lambda; miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai mà có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba mà có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và chuỗi polypeptit thứ tư mà có chứa miền C_L kappa. Theo một số phương án, protein liên kết được sản xuất bởi tế bào chủ. Theo một số phương án, protein liên kết được tinh chế từ môi trường nuôi cấy tế bào hoặc dịch chiết tế bào chủ. Theo một số phương án, protein liên kết được tiết ra bởi tế bào chủ hoặc được sản xuất và được chiết từ tế bào chủ (ví dụ, trước khi được cho tiếp xúc với Protein A). Theo một số phương án, protein liên kết ở trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc dịch chiết tế bào chủ khi được cho tiếp xúc với Protein A. Theo một số phương án, protein liên kết được tinh chế ra khỏi protein liên kết khác, polypeptit, và/hoặc các thành phần tế bào khác.

Theo một số phương án, CH1, CH2, CH3 và CL của protein liên kết đặc hiệu ba trong một được mô tả trong bản mô tả này có thể có chứa trình tự bất kỳ trong số các trình tự CH1, CH2, CH3 và CL của protein liên kết 1-53.

Axit nucleic

Các phương pháp ADN tái tổ hợp tiêu chuẩn được sử dụng để tạo cấu trúc polynucleotit mà mã hóa cho các polypeptit mà tạo thành protein liên kết, kết hợp các polynucleotit này vào vật truyền biểu hiện tái tổ hợp, và đưa vật truyền này vào tế bào chủ. *Xem tài liệu ví dụ*, Sambrook *et al.*, 2001, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 3rd ed.). Các phản ứng enzym và kỹ thuật tinh chế có thể được thực hiện theo các thông số kỹ thuật của nhà sản xuất, như thường được thực hiện trong lĩnh vực hoặc như được mô tả ở đây. Trừ khi có nêu các định nghĩa cụ thể, danh pháp được sử dụng liên quan đến, và các quy trình và các kỹ thuật phòng thí nghiệm của, hóa học phân tích, hóa hữu cơ tổng hợp và hóa học dược phẩm và y học được mô tả ở đây là các danh pháp đã biết và thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Tương tự, các kỹ thuật thông thường có thể được sử dụng để tổng hợp hóa học, phân tích hóa học, điều chế dược phẩm, tạo chế phẩm, phân phối, và điều trị cho bệnh nhân.

Các khía cạnh khác của phần bộc lộ này đề cập đến phân tử axit nucleic được phân lập có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, axit nucleic được phân lập được liên kết có điều khiển với vùng khởi động khác loại để định hướng sự phiên mã của trình tự axit nucleic mã hóa cho protein liên kết. Vùng khởi động có thể dùng để chỉ trình tự kiểm soát axit nucleic mà định hướng sự phiên mã của axit nucleic. Trình tự axit nucleic thứ nhất được liên kết có điều khiển với trình tự axit nucleic thứ hai khi trình tự axit nucleic thứ nhất được đặt trong mối quan hệ chức năng với trình tự axit nucleic thứ hai. Ví dụ, vùng khởi động được liên kết có điều khiển với trình tự mã hóa của protein liên kết nếu vùng khởi động ảnh hưởng đến sự phiên mã hoặc sự biểu hiện của trình tự mã hóa. Ví dụ về vùng khởi động có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vùng khởi động thu được từ hệ gen của virus (chẳng hạn như virus polyoma, virus fowlpox, adenovirus (chẳng hạn như adenovirus 2), virus u vú bò, virus gây ung thư ở gia cầm, cytomegalovirus, retrovirus, virus viêm gan B, Virus Simian 40 (SV40), và virus tương tự), từ vùng khởi động sinh vật nhân chuẩn khác loại (chẳng hạn như vùng khởi động actin, vùng khởi động globulin miễn dịch, từ vùng khởi động sốc nhiệt, và vùng khởi động tương tự), vùng khởi động CAG (Niwa et al., Gene 108(2):193-9, 1991), vùng khởi động phosphoglycerat kinaza (PGK), vùng khởi động cảm ứng tetracyclin (Masui et al., Nucleic Acids Res. 33:e43, 2005), hệ thống lac, hệ thống trp, hệ thống tac, hệ thống trc, các vùng điều khiển và khởi động chính của thể thực khuẩn lambda, vùng khởi động đối với 3-phosphoglycerat kinaza, vùng khởi động của axit phosphatase nấm men, và vùng khởi động của nhân tố giao phối alpha nấm men. Polynucleotit mã hóa cho protein liên kết của phần bộc lộ này có thể chịu sự kiểm soát của vùng khởi động cấu trúc, vùng khởi động cảm ứng, hoặc vùng khởi động thích hợp khác bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này hoặc vùng khởi động thích hợp khác mà dễ dàng được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, axit nucleic được phân lập được kết hợp vào vật truyền. Theo một số phương án, vật truyền là vật truyền biểu hiện. Vật truyền biểu hiện có thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự điều hòa được liên kết có điều khiển với polynucleotit cần được biểu hiện. Thuật ngữ "trình tự điều hòa" bao gồm vùng khởi động, vùng tăng cường và các thành phần kiểm soát biểu hiện khác (ví dụ, tín hiệu polyadenyl hóa). Ví dụ về vùng tăng cường thích hợp có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trình tự tăng cường từ gen động vật có vú (chẳng hạn như globin, elastase, albumin, α -fetoprotein, insulin và dạng tương tự), và trình

tự tăng cường từ virus tế bào nhân chuẩn (chẳng hạn như vùng tăng cường SV40 ở phía muộn của điểm mở đầu sao chép (bp 100-270), vùng tăng cường vùng khởi động sớm cytomegalovirus, vùng tăng cường polyoma ở phía muộn của điểm mở đầu sao chép, vùng tăng cường adenovirus, và dạng tương tự). Ví dụ về vật truyền thích hợp có thể bao gồm, ví dụ như, plasmid, cosmid, episom, gen nhảy (transposon), và vật truyền virus (ví dụ, vật truyền adenovirus, vật truyền virus đậu mùa, vật truyền virus Sindbis, vật truyền sởi, vật truyền virus herpes, vật truyền lentivirus, vật truyền retrovirus, vật truyền virus kết hợp adeno, v.v.). Vật truyền biểu hiện có thể được sử dụng để chuyển nhiễm tế bào chủ, chẳng hạn như, ví dụ như, tế bào vi khuẩn, tế bào nấm men, tế bào côn trùng, và tế bào động vật có vú. Vật truyền ADN virus và plasmid có chức năng sinh học có khả năng biểu hiện và sao chép trong vật chủ đã được biết đến trong lĩnh vực, và có thể được sử dụng để chuyển nhiễm tế bào được quan tâm bất kỳ.

Các khía cạnh khác của phân bố này đề cập đến hệ vật truyền có chứa một hoặc nhiều vật truyền mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư của protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ nhất của protein liên kết, vật truyền thứ hai mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ hai của protein liên kết, vật truyền thứ ba mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ ba của protein liên kết, và vật truyền thứ tư mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ tư của protein liên kết. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein liên kết, và vật truyền thứ hai mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư của protein liên kết. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai của protein liên kết, và vật truyền thứ hai mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ ba và thứ tư của protein liên kết. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ tư của protein liên kết, và vật truyền thứ hai mã hóa cho các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba của protein liên kết. Theo một số phương án, hệ vật truyền có chứa vật truyền thứ nhất mã hóa cho chuỗi polypeptit thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư của protein liên kết. Một hoặc nhiều vật truyền của hệ vật truyền có thể là vật truyền bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, một hoặc nhiều vật truyền là vật truyền biểu hiện.

Tế bào chủ được phân lập

Các khía cạnh khác của phần bộc lộ này đề cập đến tế bào chủ được phân lập có chứa một hoặc nhiều polynucleotit được phân lập, vật truyền, và/hoặc hệ vật truyền được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào vi khuẩn (ví dụ, tế bào *E. coli*). Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào nấm men (ví dụ, tế bào *S. cerevisiae*). Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào côn trùng. Ví dụ về tế bào chủ côn trùng có thể bao gồm, ví dụ, tế bào *Drosophila* (ví dụ, tế bào S2), tế bào *Trichoplusia ni* (ví dụ, tế bào High Five™), và tế bào *Spodoptera frugiperda* (ví dụ, tế bào Sf21 hoặc Sf9). Theo một số phương án, tế bào chủ là tế bào động vật có vú. Ví dụ về tế bào chủ động vật có vú có thể bao gồm, ví dụ như, tế bào thận phôi người (ví dụ, tế bào 293 hoặc 293 - dòng phụ để sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy huyền phù), tế bào Expi293™, tế bào CHO, tế bào thận chuột đồng con (ví dụ, BHK, ATCC CCL 10), tế bào sertoli chuột (ví dụ, tế bào TM4), tế bào thận khỉ (ví dụ, CV1 ATCC CCL 70), tế bào thận khỉ xanh châu Phi (ví dụ, VERO-76, ATCC CRL-1587), tế bào ung thư biểu mô cổ ở người (ví dụ, HELA, ATCC CCL 2), tế bào thận chó (ví dụ, MDCK, ATCC CCL 34), tế bào gan chuột buffalo (ví dụ, BRL 3A, ATCC CRL 1442), tế bào phổi người (ví dụ, W138, ATCC CCL 75), tế bào gan người (ví dụ, Hep G2, HB 8065), tế bào khối u vú chuột (ví dụ, MMT 060562, ATCC CCL51), tế bào TRI, tế bào MRC 5, tế bào FS4, dòng ung thư gan ở người (ví dụ, Hep G2), và tế bào u tủy (ví dụ, tế bào NS0 và Sp2/0).

Các khía cạnh khác của phần bộc lộ này đề cập đến phương pháp sản xuất protein liên kết bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước a) nuôi cấy tế bào chủ (ví dụ, tế bào chủ bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này) có chứa axit nucleic, vật truyền, và/hoặc hệ vật truyền được phân lập (ví dụ, axit nucleic được phân lập, vật truyền, và/hoặc hệ vật truyền bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này) trong điều kiện sao cho tế bào chủ biểu hiện protein liên kết; và b) phân lập protein liên kết từ tế bào chủ. Phương pháp nuôi cấy tế bào chủ trong điều kiện để biểu hiện protein đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Phương pháp phân lập protein từ tế bào chủ được nuôi cấy đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ như, bằng sắc ký ái lực (ví dụ, sắc ký ái lực hai bước có chứa sắc ký ái lực protein A sau đó là sắc ký loại trừ kích thước).

Sử dụng protein liên kết

Protein liên kết có thể được sử dụng trong phương pháp thử nghiệm đã biết bất kỳ, chẳng hạn như thử nghiệm liên kết cạnh tranh, thử nghiệm kẹp trực tiếp và không trực tiếp,

và thử nghiệm kết tủa miễn dịch để phát hiện và định lượng một hoặc nhiều kháng nguyên đích. Protein liên kết sẽ liên kết một hoặc nhiều kháng nguyên đích với ái lực mà phù hợp cho phương pháp thử nghiệm được sử dụng.

Để ứng dụng trong chẩn đoán, theo các phương án nhất định, protein liên kết có thể được gắn nhãn bằng gốc có thể phát hiện được. Gốc có thể phát hiện được này có thể là gốc bất kỳ mà có khả năng tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, tín hiệu có thể phát hiện được. Ví dụ như, gốc có thể phát hiện được có thể là đồng vị phóng xạ, chẳng hạn như ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{125}I , ^{99}Tc , ^{111}In , hoặc ^{67}Ga ; hợp chất huỳnh quang hoặc phát quang hóa học, chẳng hạn như fluorescein isothiocyanat, rhodamin, hoặc luxiferin; hoặc enzym, chẳng hạn như phosphatase kiềm, β -galactosidase, hoặc peroxidase củ cải ngựa.

Protein liên kết cũng hữu dụng để chụp ảnh *in vivo*. Protein liên kết được gắn nhãn bằng gốc có thể phát hiện được có thể được dùng cho động vật, tốt hơn là vào dòng máu, và sự có mặt và vị trí của kháng thể được gắn nhãn trong vật chủ được thử nghiệm. Protein liên kết có thể được gắn nhãn bằng gốc bất kỳ mà có thể phát hiện được ở động vật, bằng cộng hưởng từ nhân, X quang, hoặc phương thức phát hiện khác đã biết trong lĩnh vực.

Protein liên kết cũng có thể được dùng cho sự hoạt hóa tế bào, sự hướng đích khối u, sự trung hòa hoạt tính cytokin, sự trung hòa nhiễm virus, sự kết hợp của nhiều sự kiện truyền tín hiệu, để điều trị bệnh ung thư, viêm khớp, và/hoặc rối loạn viêm. Ví dụ, theo một số phương án, protein liên kết này liên kết đặc hiệu một, hai, hoặc ba đích kháng nguyên được chọn từ A2AR, APRIL, ATPDase, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4 (còn gọi là VTCN1), B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2 (còn gọi là MCP-1), CCL3 (còn gọi là MIP-1a), CCL4 (còn gọi là MIP-1b), CCL5 (còn gọi là RANTES), CCL7 (còn gọi là MCP-3), CCL8 (còn gọi là MCP-2), CCL11 (còn gọi là eotaxin), CCL15 (còn gọi là MIP-1d), CCL17 (còn gọi là TARC), CCL19 (còn gọi là MIP-3b), CCL20 (còn gọi là MIP-3a), CCL21 (còn gọi là MIP-2), CCL24 (còn gọi là MIP-2/eotaxin-2), CCL25 (còn gọi là TECK), CCL26 (còn gọi là eotaxin-3), CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23 (còn gọi là FCER2, thụ thể đối với IgE), CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80 (còn gọi là B7-1), CD86 (còn gọi là B7-2), CD122, CD137 (còn gọi là 41BB), CD137L, CD152 (còn gọi là CTLA4), CD154 (còn gọi là CD40L), CD160, CD272, CD273 (còn gọi là PDL2), CD274 (còn gọi là PDL1), CD275 (còn gọi là B7H2), CD276 (còn gọi là B7H3), CD278 (còn gọi là ICOS), CD279 (còn gọi là PD-1), CDH1 (còn gọi là E-cadherin),

chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1 (còn gọi là M-CSF), CSF-2 (còn gọi là GM-CSF), CSF-3 (còn gọi là GCSF), CX3CL1 (còn gọi là SCYD1), CXCL12 (còn gọi là SDF1), CXCL13, CXCR3, DNCR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb (còn gọi là thụ thể đối với IL25), IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4 (còn gọi là b4 integrin), ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2 (còn gọi là thụ thể đối với IL33), STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP (còn gọi là đồng thụ thể đối với IL7Ra), TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1 (còn gọi là GPR5/CCXCR1). Theo một số phương án, một hoặc nhiều đích kháng nguyên nêu trên là đích kháng nguyên ở người.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân cần chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư. Ví dụ, theo một số phương án, protein liên kết có chứa một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và vị trí liên kết kháng nguyên khác mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u (ví dụ, hai vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u, hoặc hai vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u và một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T). Theo phương án nhất định, protein liên kết có chứa vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u được chọn từ CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1. Theo một số phương án, protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân hóa trị liệu. Theo một số phương án, bệnh nhân là người.

Theo một số phương án, protein liên kết theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân cần chúng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn viêm. Theo một số phương án, protein liên kết có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên mà mỗi vị trí này liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ IL-4, IL-13 và TNFa. Theo một số phương án, protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân kháng viêm. Theo một số phương án, bệnh nhân là người.

Sáng chế còn đề cập đến bộ kit có chứa protein liên kết và các chất phản ứng khác hữu dụng để phát hiện hàm lượng kháng nguyên đích trong mẫu sinh học. Các chất phản ứng này có thể bao gồm nhãn có thể phát hiện được, huyết thanh phong bế, mẫu đối chứng dương và âm, và chất phản ứng phát hiện. Theo một số phương án, bộ kit có chứa hợp phần có chứa protein liên kết, polynucleotit, vật truyền, hệ vật truyền, và/hoặc tế bào chủ bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bộ kit có chứa vật chứa và nhãn hoặc vật gài bao gói ở trên hoặc kèm theo vật chứa. Vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ, bơm tiêm, túi dung dịch IV, v.v. Vật chứa có thể được tạo thành từ nhiều nguyên liệu chẳng hạn như thủy tinh hoặc nhựa. Vật chứa giữ hợp phần mà là bản thân hợp phần này hoặc được kết hợp với hợp phần khác hữu hiệu để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán tình trạng bệnh và có thể có cửa vào tiết trùng (ví dụ như vật chứa có thể là túi dung dịch dùng trong tĩnh mạch hoặc lọ có nút có thể xuyên qua được bằng kim tiêm dưới da). Theo một số phương án, nhãn hoặc vật gài bao gói dùng để chỉ việc hợp phần được sử dụng để ngăn ngừa, chẩn đoán, và/hoặc điều trị tình trạng bệnh được chọn. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, vật phẩm sản xuất hoặc bộ kit có thể còn chứa vật chứa thứ hai (hoặc thứ ba) có chứa chất đệm được dùng, chẳng hạn như nước kim hãm vi khuẩn để tiêm (BWFI), nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Nó có thể còn bao gồm nguyên liệu khác được mong muốn theo quan điểm thương mại và người dùng, bao gồm chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm và xi lanh.

Hợp phần trị liệu protein liên kết và sử dụng chúng

Hợp phần trị liệu hoặc được có chứa protein liên kết nằm trong phạm vi của sáng chế. Hợp phần trị liệu hoặc được này có thể có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của protein liên kết, hoặc thể liên hợp protein liên kết-thuốc, trong hỗn hợp pha trộn với chất tạo chế phẩm được dùng hoặc chấp nhận được về mặt sinh lý được chọn để phù hợp với phương thức sử dụng.

Nguyên liệu chế phẩm chấp nhận được tốt hơn là không độc với thể nhận ở liều lượng và nồng độ được sử dụng.

Dược phẩm có thể chứa nguyên liệu chế phẩm để cải biến, duy trì, hoặc bảo tồn, ví dụ như, độ pH, độ thẩm thấu, độ nhớt, độ trong, màu, trương lực, mùi, độ tiết trùng, độ ổn định, tốc độ hòa tan hoặc giải phóng, độ hấp thụ, hoặc độ thâm nhập của hợp phần. Nguyên liệu chế phẩm thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin (chẳng hạn như glyxin,

glutamin, asparagin, arginin, hoặc lysin), chất kháng khuẩn, chất chống oxy hóa (chẳng hạn như axit ascorbic, natri sulfit, hoặc natri hydro-sulfit), chất đệm (chẳng hạn như borat, bicarbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat, hoặc các axit hữu cơ khác), chất tạo khối (chẳng hạn như manitol hoặc glyxin), chất càn hóa (chẳng hạn như axit etylendi-amin tetraaxetic (EDTA)), chất tạo phức (chẳng hạn như cafein, polyvinylpyrrolidon, beta-xyclodextrin, hoặc hydroxypropyl-beta-xyclodextrin), chất độn, monosacarit, disacarit, và các carbohydrat khác (chẳng hạn như glucoza, mannoza, hoặc dextrin), protein (chẳng hạn như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc globulin miễn dịch), chất tạo màu, tạo hương và pha loãng, chất nhũ tương hóa, polyme ưa nước (chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon), các polypeptit có khối lượng phân tử thấp, các đổi ion tạo muối (chẳng hạn như natri), chất bảo quản (chẳng hạn như benzalkoni clorua, axit benzoic, axit salixylic, thimerosal, rượu phenetyl, metylparaben, propylparaben, clohexidin, axit sorbic, hoặc hydro peroxit), dung môi (chẳng hạn như glyxerin, propylen glycol, hoặc polyetylen glycol), rượu đường (chẳng hạn như manitol hoặc sorbitol), chất tạo huyền phù, chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ẩm (chẳng hạn như pluronic; PEG; sorbitan este; polysorbat chẳng hạn như polysorbat 20 hoặc polysorbat 80; triton; tromethamin; lecithin; cholesterol hoặc tyloxapal), chất tăng cường ổn định (chẳng hạn như sucroza hoặc sorbitol), chất tăng cường tương lực (chẳng hạn như kim loại kiềm halogenua – tốt hơn là natri hoặc kali clorua – hoặc manitol sorbitol), tá dược lỏng phân phối, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất bổ trợ dược (*xem tài liệu, ví dụ, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (18th Ed., A.R. Gennaro, ed., Mack Publishing Company 1990), và các lần tái bản tiếp theo của nó, được kết hợp ở đây để tham khảo cho mục đích bất kỳ*).

Dược phẩm tối ưu sẽ được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tùy thuộc vào, ví dụ như, đường dùng dự kiến, định dạng phân phối, và liều lượng mong muốn. Các dược phẩm này có thể ảnh hưởng đến trạng thái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng *in vivo*, và tốc độ thanh thải *in vivo* của protein liên kết.

Tá dược lỏng hoặc chất mang cơ bản trong dược phẩm có thể có bản chất là trong nước hoặc không trong nước. Ví dụ như, tá dược lỏng hoặc chất mang thích hợp để tiêm có thể là nước, dung dịch nước muối sinh lý, hoặc dịch não tủy nhân tạo, có thể được bổ sung với nguyên liệu khác thường ở trong hộp phần để dùng ngoài đường tiêu hóa. Nước muối đệm trung tính hoặc nước muối được trộn với albumin huyết thanh là các tá dược lỏng ví dụ khác. Các dược phẩm ví dụ khác có chứa chất đệm Tris có độ pH bằng khoảng pH 7,0-8,5, hoặc

chất đệm axetat có độ pH bằng khoảng pH 4,0-5,5, mà có thể còn bao gồm sorbitol hoặc chất thay thế thích hợp. Theo một phương án của sáng chế, hợp phần protein liên kết có thể được điều chế để lưu trữ bằng cách trộn hợp phần được chọn có độ tinh khiết mong muốn với tác nhân tạo chế phẩm tùy chọn ở dạng bánh đông khô hoặc dung dịch trong nước. Ngoài ra, protein liên kết có thể được tạo chế phẩm dưới dạng đông khô bằng cách sử dụng tá dược thích hợp chẳng hạn như sucroza.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được chọn để phân phối ngoài đường tiêu hóa hoặc dưới da. Theo cách khác, dược phẩm có thể được chọn để xông hoặc để phân phối qua đường tiêu hóa, chẳng hạn như qua đường miệng. Việc điều chế dược phẩm được dụng này thuộc khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Thành phần chế phẩm có mặt ở nồng độ mà chấp nhận được đối với vị trí dùng. Ví dụ như, chất đệm được sử dụng để duy trì dược phẩm ở độ pH sinh lý hoặc ở độ pH thấp hơn một chút, thường ở trong khoảng giá trị độ pH từ khoảng 5 đến khoảng 8.

Khi dùng ngoài đường tiêu hóa, hợp phần trị liệu để sử dụng có thể ở dạng dung dịch trong nước chấp nhận được để dùng ngoài đường tiêu hóa, không chứa chất gây sốt có chứa protein liên kết mong muốn trong tá dược lỏng được dụng. Tá dược lỏng đặc biệt thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa là nước chung cất tiệt trùng trong đó protein liên kết được tạo chế phẩm dưới dạng dung dịch đẳng trương, tiệt trùng, được bảo quản hợp lý. Việc điều chế khác nữa có thể bao gồm chế phẩm của phân tử mong muốn với chất, chẳng hạn như vi cầu có thể tiêm được, hạt có thể ăn mòn sinh học, hợp chất polyme (chẳng hạn như axit polylactic hoặc axit polyglycolic), hạt, hoặc liposom, mà mang lại sự giải phóng có kiểm soát hoặc được duy trì của sản phẩm mà sau đó có thể được phân phối thông qua tiêm vào vật chứa. Axit hyaluronic cũng có thể được sử dụng, và điều này có thể có tác dụng thúc đẩy thời gian duy trì trong hệ tuần hoàn. Phương tiện thích hợp khác để đưa phân tử mong muốn vào bao gồm dụng cụ phân phối thuốc cấy dưới da.

Theo một phương án, dược phẩm có thể được tạo chế phẩm để xông. Ví dụ như, protein liên kết có thể được tạo chế phẩm dưới dạng bột khô để xông. Dung dịch xông protein liên kết cũng có thể được tạo chế phẩm với chất đẩy để phân phối sol khí. Theo phương án khác nữa, dung dịch có thể được xịt.

Cũng dự tính là các chế phẩm nhất định có thể được dùng theo đường miệng. Theo một phương án của sáng chế, protein liên kết mà được dùng theo cách thức này có thể được

tạo chế phẩm với hoặc không với chất mang thường dùng trong việc tạo hợp chất của dạng liều lượng rắn chẳng hạn như viên nén và viên nang. Ví dụ như, viên nang có thể được thiết kế để giải phóng phần hoạt tính của chế phẩm ở điểm trong đường dạ dày ruột khi độ sinh khả dụng được tối đa hóa và sự thoái hóa trước khi vào hệ tuần hoàn toàn thân được giảm thiểu. Các chất khác có thể được bao gồm để làm thuận lợi cho sự hấp thụ của protein liên kết. Chất pha loãng, chất tạo hương, sáp có điểm nóng chảy thấp, dầu thực vật, chất làm trơn, chất tạo huyền phù, chất làm phân rã viên nén, và chất gắn kết cũng có thể được sử dụng.

Dược phẩm khác có thể bao gồm lượng hữu hiệu của protein liên kết trong hỗn hợp với tá dược không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén. Bằng cách hòa tan viên nén trong nước tiệt trùng, hoặc tá dược lỏng thích hợp khác, dung dịch có thể được điều chế ở dạng liều đơn vị. Tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất pha loãng trơ, chẳng hạn như canxi carbonat, natri carbonat hoặc bicarbonat, lactoza, hoặc canxi phosphat; hoặc chất liên kết, chẳng hạn như tinh bột, gelatin, hoặc acacia; hoặc chất làm trơn chẳng hạn như magie stearat, axit stearic, hoặc đá talc.

Dược phẩm khác theo sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm các chế phẩm bao gồm protein liên kết trong chế phẩm phân phối duy trì hoặc có kiểm soát. Kỹ thuật tạo chế phẩm nhiều loại phương thức phân phối duy trì hoặc có kiểm soát, chẳng hạn như chất mang liposom, vi hạt có thể ăn mòn sinh học hoặc hạt xốp và dung dịch tiêm trong vật chứa, cũng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ khác về chế phẩm giải phóng duy trì bao gồm chất nền polyme bán thấm ở dạng vật phẩm được tạo hình dạng, ví dụ màng, hoặc viên vi nang. Chất nền giải phóng duy trì có thể bao gồm polyeste, hydrogel, polylactit, copolyme của axit L-glutamic và gamma etyl-L-glutamat, poly(2-hydroxyetyl-metacrylat), etylen vinyl axetat, hoặc axit poly-D(-)-3-hydroxybutyric. Hợp phần giải phóng duy trì có thể cũng bao gồm liposom, mà có thể được điều chế bằng một vài phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực.

Dược phẩm để sử dụng để dùng *in vivo* thường phải là tiệt trùng. Điều này được thực hiện bằng cách lọc qua màng lọc tiệt trùng. Khi dược phẩm được làm đông khô, việc tiệt trùng bằng cách sử dụng phương pháp này có thể được thực hiện trước, hoặc sau, khi đông khô và hoàn nguyên. Dược phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được lưu trữ ở dạng đông khô hoặc trong dung dịch. Ngoài ra, hợp phần dùng ngoài đường tiêu hóa được đặt vào vật chứa

có cửa vào tiết trùng, ví dụ như, túi dung dịch trong tĩnh mạch hoặc lọ có nút có thể chọc thủng được bằng kim tiêm dưới da.

Ngay khi được phẩm được tạo chế phẩm, nó có thể được lưu trữ trong lọ tiết trùng dưới dạng dung dịch, huyền phù, gel, nhũ tương, chất rắn, hoặc dưới dạng bột dehydrat hóa hoặc khô lạnh. Các chế phẩm này có thể được lưu trữ ở dạng sẵn sàng để sử dụng hoặc ở dạng (ví dụ, khô lạnh) cần phải hoàn nguyên trước khi sử dụng.

Sáng chế cũng bao hàm bộ kit để sản xuất đơn vị sử dụng đơn liều. Mỗi bộ kit có thể chứa cả vật chứa thứ nhất có protein khô và vật chứa thứ hai có chế phẩm trong nước. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là bộ kit chứa ống tiêm đã được nhồi sẵn một ngăn hoặc nhiều ngăn (ví dụ, ống tiêm dịch lỏng và ống tiêm lyo).

Lượng hữu hiệu của dược phẩm protein liên kết để được sử dụng để trị liệu sẽ phụ thuộc vào, ví dụ như, trường hợp và mục đích trị liệu. Do đó người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng mức liều lượng thích hợp để điều trị thay đổi tùy theo, một phần, phân tử được phân phối, chỉ định mà protein liên kết được sử dụng cho nó, đường dùng, và kích thích (khối lượng cơ thể, bề mặt cơ thể, hoặc kích thích cơ quan) và tình trạng (tuổi và sức khỏe chung) của bệnh nhân. Theo đó, thầy thuốc lâm sàng có thể chuẩn độ liều lượng và biến đổi đường dùng để đạt được tác dụng trị liệu tối ưu.

Tần suất dùng liều lượng phụ thuộc vào các tham số dược động học của protein liên kết trong chế phẩm được sử dụng. Thông thường, thầy thuốc lâm sàng sẽ dùng dược phẩm đến khi đạt đến liều lượng mà mang lại tác dụng mong muốn. Do đó dược phẩm có thể được dùng dưới dạng liều đơn lẻ, dưới dạng hai hoặc hơn hai liều (mà có thể chứa hoặc không chứa cùng lượng phân tử mong muốn) theo thời gian, hoặc dưới dạng truyền liên tục qua dụng cụ cấy ghép hoặc ống thông. Sự lọc thêm của liều lượng thích hợp thường được thực hiện bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và nằm trong giới hạn của nhiệm vụ thường được thực hiện. Liều lượng thích hợp có thể được xác định thông qua việc sử dụng dữ liệu đáp ứng liều lượng thích hợp.

Đường dùng của dược phẩm phù hợp với phương pháp đã biết, ví dụ, đường miệng; thông qua việc tiêm theo các đường trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong não (trong nhu mô), trong não thất, trong cơ, trong mắt, trong động mạch, trong tĩnh mạch cửa, hoặc trong thương tổn; bằng hệ giải phóng duy trì; hoặc bằng dụng cụ cấy ghép. Khi muốn, dược phẩm

có thể được dùng bằng cách tiêm liều nhanh hoặc tiếp tục bằng cách truyền, hoặc bằng dụng cụ cấy ghép.

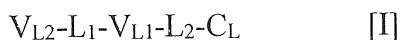
Dược phẩm cũng có thể được dùng cục bộ thông qua việc cấy ghép màng, bọt biển, hoặc nguyên liệu thích hợp khác mà phân tử mong muốn đã được hấp thụ hoặc được bao nang trên đó. Khi dụng cụ cấy ghép được sử dụng, dụng cụ này có thể được cấy ghép vào mô hoặc cơ quan thích hợp bất kỳ, và việc phân phối của phân tử mong muốn có thể là thông qua sự khuếch tán, liều thuốc nhanh giải phóng theo thời gian, hoặc dùng liên tục.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn tăng sinh (ví dụ, ung thư). Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một trong các protein liên kết được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp chống ung thư (ví dụ, liệu pháp chống ung thư bất kỳ đã biết trong lĩnh vực). Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng trước một hoặc nhiều liệu pháp chống ung thư. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng đồng thời với một hoặc nhiều liệu pháp chống ung thư. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng sau một hoặc nhiều liệu pháp chống retrovirus.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm (ví dụ, ung thư). Theo một số phương án, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một trong các protein liên kết được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh nhân là người. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp chống viêm (ví dụ, liệu pháp chống viêm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực). Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng trước một hoặc nhiều liệu pháp chống viêm. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng đồng thời với một hoặc nhiều liệu pháp chống viêm. Theo một số phương án, ít nhất là một protein liên kết này được dùng sau một hoặc nhiều liệu pháp chống viêm.

Không nhằm làm giới hạn sáng chế, một số phương án của sáng chế được mô tả dưới đây để minh họa.

Mục 1: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

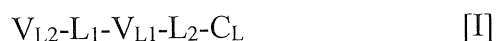
C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

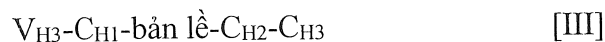
Mục 2: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo.

Mục 3: Protein liên kết theo mục 1, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

Mục 4: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó ít nhất là một trong số L_1, L_2, L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài là 0 axit amin.

Mục 5: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó mỗi L₁, L₂, L₃ hoặc L₄ độc lập có chiều dài ít nhất là một axit amin.

Mục 6: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 và 5, trong đó (a) mỗi L₁, L₂, L₃ và L₄ độc lập có chiều dài là không axit amin hoặc có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148); hoặc (b) mỗi L₁, L₂, L₃ và L₄ độc lập có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148).

Mục 7: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5, trong đó

(a) L₁ có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L₂ có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L₃ có chứa trình tự S, và L₄ có chứa trình tự RT;

(b) L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₂ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin;

(c) L₁ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₂ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin; hoặc

(d) L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), L₂ có chiều dài bằng 0 axit amin, L₃ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin.

Mục 8: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 7, trong đó protein liên kết là đặc hiệu ba trong một và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên khác nhau.

Mục 9: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó protein liên kết này liên kết đặc hiệu ba protein đích mà tương ứng với hai protein đích trên tế bào T và một protein đích khối u.

Mục 10: Protein liên kết theo mục 9, trong đó một trong các protein đích trên tế bào T là CD3.

Mục 11: Protein liên kết theo mục 9 hoặc mục 10, trong đó một trong các protein đích trên tế bào T là CD28.

Mục 12: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 9 đến 11, trong đó protein đích khối u này là CD38.

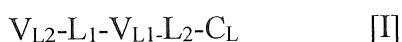
Mục 13: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, trong đó protein liên kết này liên kết đặc hiệu ba protein đích mà tương ứng với hai protein đích trên tế bào T và một protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Mục 14: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 13, trong đó protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích.

Mục 15: Protein liên kết theo mục 14, trong đó một hoặc nhiều protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24,

CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Mục 16: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1}, V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167; hoặc

(b) mỗi V_{L1}, V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; và

trong đó:

(a) mỗi V_{H1}, V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166;

(b) mỗi V_{H1}, V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128.

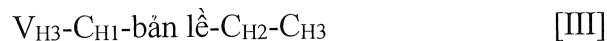
Mục 17: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, và 167; hoặc

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 43-59, 123-125, 138-140, và 149; và

trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, và 166; hoặc

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO: 25-42, 120-122, và 126-128.

Mục 18: Protein liên kết theo mục 16, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

Mục 19: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18, trong đó ít nhất là một trong số L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài là 0 axit amin.

Mục 20: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18, trong đó mỗi L_1 , L_2 , L_3 hoặc L_4 độc lập có chiều dài ít nhất là một axit amin.

Mục 21: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 18 và 20, trong đó (a) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chiều dài là không axit amin hoặc có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148); hoặc (b) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148).

Mục 22: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 20, trong đó:

(a) L_1 có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L_3 có chứa trình tự S, và L_4 có chứa trình tự RT;

(b) L_1 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_2 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_3 có chiều dài bằng 0 axit amin, và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin;

(c) L_1 có chứa trình tự GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_2 có chứa trình tự GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_3 có chiều dài bằng 0 axit amin, và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin; hoặc

(d) L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), L₂ có chiều dài bằng 0 axit amin, L₃ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin.

Mục 23: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 16 đến 22, trong đó:

(a) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45;

(b) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:25, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:26, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:27; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:43, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:45;

(c) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit

amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:37, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:38, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:39; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:55, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:56, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:57;

(d) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:37, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:38, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:39; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:55, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:56, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:57;

(e) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:40, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:41, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:42; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:58, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:59;

(f) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:40, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:41, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:42; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:58, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:44, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:59;

(g) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140;

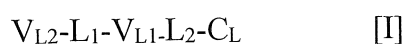
(h) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:126, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:127, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:128; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có

trình tự axit amin SEQ ID NO:138, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:139, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:140;

(i) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:28, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:29, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:30; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:46, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:48; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125; hoặc

(j) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:31, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:32, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:33; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:49, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:50, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:51; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:34, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:35, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:36; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:52, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:53, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:54; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:120, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:121, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:122; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:123, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:124, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:125.

Mục 24: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch; và

L_1, L_2, L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1}, V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:169, 171, và 173; hoặc

(b) mỗi V_{L1}, V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179;

trong đó:

(a) mỗi V_{H1}, V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:168, 170, và 172; hoặc

(b) mỗi V_{H1}, V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137.

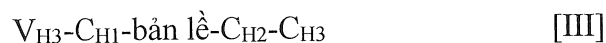
Mục 25: Protein liên kết có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là các cầu nối axit amin;

trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo;

trong đó:

(a) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:169, 171, và 173; hoặc

(b) mỗi V_{L1} , V_{L2} và V_{L3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 141-147, 178, và 179;

trong đó:

(a) mỗi V_{H1} , V_{H2} , và V_{H3} độc lập có chứa trình tự miền biến đổi như nêu trong trình tự bất kỳ trong số các SEQ ID NO:168, 170, và 172; hoặc

(b) mỗi V_{H1} , V_{H2} và V_{H3} độc lập có chứa vùng xác định tính bổ sung chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có các SEQ ID NO: 129-137.

Mục 26: Protein liên kết theo mục 24, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai và/hoặc thứ ba còn chứa vùng Fc nối với C_{H1} , vùng Fc này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} .

Mục 27: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 26, trong đó ít nhất là một trong số L_1 , L_2 , L_3 và L_4 , độc lập có chiều dài là 0 axit amin.

Mục 28: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 26, trong đó mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chiều dài ít nhất là một axit amin.

Mục 29: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 26 và 28, trong đó (a) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chiều dài là không axit amin hoặc có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148); hoặc (b) mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148).

Mục 30: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 28, trong đó:

(a) L_1 có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L_3 có chứa trình tự S, và L_4 có chứa trình tự RT;

(b) L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₂ có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin;

(c) L₁ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₂ có chứa trình tự GGS GSSGSGG (SEQ ID NO:148), L₃ có chiều dài bằng 0 axit amin, và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin; hoặc

(d) L₁ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), L₂ có chiều dài bằng 0 axit amin, L₃ có chứa trình tự GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), và L₄ có chiều dài bằng 0 axit amin.

Mục 31: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 24 đến 30, trong đó:

(a) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142;

(b) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:47, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; và V_{L3} có

chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142;

(c) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147;

(d) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147;

(e) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID

NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144;

(f) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:129, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:130, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:131; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:141, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:178, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:142; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144;

(g) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147;

(h) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID

(i) V_{H1} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:132, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:133, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:134; V_{L1} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:143, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:179, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:144; V_{H2} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; V_{L2} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; V_{H3} có chứa CDR-H1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:135, CDR-H2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:136, và CDR-H3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:137; và V_{L3} có chứa CDR-L1 có trình tự axit amin SEQ ID NO:145, CDR-L2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:146, và CDR-L3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:147; hoặc

145

Mục 32: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, và từ 26 đến 31, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V.

Mục 33: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, và từ 26 đến 31, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , trong đó vùng Fc thứ nhất này có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , trong đó vùng Fc thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W.

Mục 34: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, và từ 26 đến 33, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} , và trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là M428L và N434S.

Mục 35: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, và từ 27 đến 31, trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W; và trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V.

Mục 36: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, và từ 27 đến 31, trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W.

Mục 37: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, 35, và 36, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba đều có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là M428L và N434S

Mục 38: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, và từ 26 đến 34, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG1 hoặc IgG4 ở người; và trong đó chỉ một trong số các vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là H435R và Y436F.

Mục 39: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, và từ 35 đến 37, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 hoặc IgG4 ở người, và trong đó chỉ một trong số các

miền C_{H3} có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là H435R và Y436F.

Mục 40: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, từ 26 đến 34, và 38, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S228P và R409K.

Mục 41: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, từ 35 đến 37, và 39, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S228P và R409K.

Mục 42: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, từ 26 đến 34, 38 và 40, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG4 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A.

Mục 43: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, từ 35 đến 37, 39 và 41, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A.

Mục 44: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 1, từ 3 đến 16, từ 18 đến 24, từ 26 đến 34, 38 và 40, trong đó chuỗi polypeptit thứ hai còn chứa vùng Fc thứ nhất nối với C_{H1} , vùng Fc thứ nhất này có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó chuỗi polypeptit thứ ba còn chứa vùng Fc thứ hai nối với C_{H1} , vùng Fc thứ hai có chứa vùng bản lề globulin miễn dịch và các miền không đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch C_{H2} và C_{H3} ; trong đó các vùng Fc thứ nhất và thứ hai là vùng Fc IgG1 ở người; và trong đó mỗi vùng Fc thứ nhất và thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A.

Mục 45: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, từ 35 đến 37, 39 và 41, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là L234A và L235A.

Mục 46: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, từ 35 đến 37, 39, 41, 43, và 45, trong đó VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, trong đó VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, và trong đó VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người.

Mục 47: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, từ 4 đến 15, 17, từ 19 đến 23, 25, từ 27 đến 31, từ 35 đến 37, 39, 41, 43, và 45, trong đó VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD28 ở người, trong đó VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD3 ở người, và trong đó VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người.

Mục 48: Protein liên kết theo mục 46 hoặc mục 47, trong đó thứ ba vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu protein đích khối u ở người được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1.

Mục 49: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 46 đến 48, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD3 có chứa:

(a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 152 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 153; hoặc

(b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 154 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 155.

Mục 50: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 46 đến 49, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu CD28 có chứa:

(a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 160 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 161; hoặc

(b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 162 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 163.

Mục 51: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 46 đến 50, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u có chứa:

(a) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 156 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 157;

(b) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 158 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 159;

(c) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 164 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 165;

(d) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 150 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 151; hoặc

(e) miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 166 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 167.

Mục 52: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, 17, từ 35 đến 37, 39, 41, 43, và 45, trong đó:

(a) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu TNF α ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc

hiệu IL13 ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người;

(b) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người;

(c) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người;

(d) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người;

(e) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người; hoặc

(f) VH1 và VL1 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người, VH2 và VL2 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người, và VH3 và VL3 tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người.

Mục 53: Protein liên kết theo mục 52, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu TNFa ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:168 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:169.

Mục 54: Protein liên kết theo mục 52 hoặc mục 53, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL4 ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:170 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:171.

Mục 55: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 52 đến 54, trong đó vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu IL13 ở người có chứa miền biến đổi chuỗi nặng có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:172 và miền biến đổi chuỗi nhẹ có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:173.

Mục 56: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 55, trong đó:

(a) miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc

(b) miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người.

Mục 57: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 2, 17, 25, 35-37, 39, 41, và 43-55, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa.

Mục 58: Protein liên kết có chứa chuỗi polypeptit thứ nhất, chuỗi polypeptit thứ hai, chuỗi polypeptit thứ ba và chuỗi polypeptit thứ tư trong đó:

(a) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2;

(b) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi

polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 1; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 2 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 2;

(c) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14;

(d) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 13; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 14 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 14;

(e) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18;

(f) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 17 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 17; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 18 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 18;

(g) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22;

(h) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 21; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 22 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 22;

(i) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ

ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61;

(j) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 61;

(k) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 60 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 60; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 71;

(l) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 76 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 76; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 75 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 75; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(m) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 82 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 82; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 81; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa

trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(n) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 88 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 88; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 87 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 87; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(o) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 94 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 94; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 93; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(p) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(q) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 69 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 69; chuỗi

polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 68 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 68; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(r) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 73; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 74 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 74;

(s) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 63; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 62 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 62; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 85 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 85; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 86 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 86;

(t) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 4 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 4; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 3; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115; hoặc

(u) chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 10 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 10; chuỗi polypeptit thứ hai có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 9 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 9; chuỗi polypeptit thứ ba có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 114 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 114; và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa trình tự axit amin SEQ ID NO: 115 hoặc trình tự axit amin mà tương đồng ít nhất là 95% với trình tự axit amin SEQ ID NO: 115.

Mục 59: Phân tử axit nucleic được phân lập có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 58.

Mục 60: Vật truyền biểu hiện có chứa phân tử axit nucleic theo mục 59.

Mục 61: Tế bào chủ được phân lập có chứa phân tử axit nucleic theo mục 59.

Mục 62: Tế bào chủ được phân lập có chứa vật truyền biểu hiện theo mục 60.

Mục 63: Tế bào chủ được phân lập theo mục 61 hoặc mục 62, trong đó tế bào chủ là tế bào động vật có vú hoặc tế bào côn trùng.

Mục 64: Được phẩm có chứa protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 58 và chất mang được dụng.

Mục 65: Phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân có chứa bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 23 và từ 32 đến 58 hoặc được phẩm theo mục 64.

Mục 66: Phương pháp theo mục 65, trong đó protein liên kết có chứa một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và vị trí liên kết kháng nguyên khác mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u.

Mục 67: Phương pháp theo mục 66, trong đó protein liên kết có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1.

Mục 68: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 65 đến 67, trong đó ít nhất là một protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân hóa trị liệu.

Mục 69: Phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm ở bệnh nhân có chứa bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất là một protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, từ 24 đến 45, và từ 52 đến 58 hoặc được phẩm theo mục 64.

Mục 70: Phương pháp theo mục 69, trong đó protein liên kết có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên mà mỗi vị trí này liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ nhóm gồm có IL-4, IL-13 và TNF α .

Mục 71: Phương pháp theo mục 69 hoặc mục 70, trong đó ít nhất là một protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân kháng viêm.

Mục 72: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 65 đến 71, trong đó bệnh nhân là người.

Mục 73: Phương pháp theo mục 65 hoặc mục 69, trong đó protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TNF α , TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Mục 74: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 23 và từ 32 đến 58 hoặc được phẩm theo mục 64 để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân.

Mục 75: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục 74, trong đó protein liên kết có chứa một vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein bề mặt tế bào T và vị trí liên kết kháng nguyên khác mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u.

Mục 76: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục 75, trong đó protein liên kết có chứa vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất mà liên kết đặc hiệu CD3, vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết đặc hiệu CD28, và vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba mà liên kết đặc hiệu protein đích khối u được chọn từ nhóm gồm có CD19, CD20, CD38, Her2, và LAMP1.

Mục 77: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 74 đến 76, trong đó protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân hóa trị liệu.

Mục 78: Protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 15, từ 24 đến 45, và từ 52 đến 58 hoặc được phẩm theo mục 64 để sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn viêm ở bệnh nhân.

Mục 79: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục 78, trong đó protein liên kết có chứa ba vị trí liên kết kháng nguyên mà mỗi vị trí này liên kết đặc hiệu protein đích xytokin được chọn từ nhóm gồm có IL-4, IL-13 và TNF α .

Mục 80: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục 78 hoặc mục 79, trong đó protein liên kết được dùng đồng thời với tác nhân kháng viêm.

Mục 81: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 74 đến 80, trong đó bệnh nhân là người.

Mục 82: Protein liên kết để sử dụng hoặc được phẩm để sử dụng theo mục 74 hoặc mục 78, trong đó protein liên kết có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21,

CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNNGR-1, ectonucleosit triphosphat điphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

Mục 83: Phương pháp tinh chế protein liên kết được sản xuất bởi tế bào chủ, có chứa bước:

(a) sản xuất protein liên kết theo mục bất kỳ trong số các mục 2, 17, 25, từ 35 đến 37, 41, 43, 45, và từ 46 đến 55 trong tế bào chủ, trong đó chỉ một trong số miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai và miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là H435R và Y436F;

(b) cho protein liên kết được sản xuất trong bước (a) tiếp xúc với Protein A; và

(c) rửa giải protein liên kết từ Protein A trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết có chứa 0 hoặc 2 miền C_{H3} có chứa sự thể axit amin là H435R và Y436F, bằng cách đó tinh chế protein liên kết.

Mục 84: Phương pháp theo mục 83, trong đó miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người, và phương pháp này còn chứa bước:

(d) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (c) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa; và

(e) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L lambda.

Mục 85: Phương pháp theo mục 84, còn chứa, sau bước (e):

(f) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (e) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda; và

(g) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda

trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L kappa.

Mục 86: Phương pháp theo mục 83, trong đó miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người, và phương pháp này còn chứa bước:

(d) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (c) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda; và

(e) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ lambda trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L kappa.

Mục 87: Phương pháp theo mục 86, còn chứa, sau bước (e):

(f) cho protein liên kết đã được rửa giải trong bước (e) tiếp xúc với môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa; và

(g) rửa giải protein liên kết từ môi trường ái lực chuỗi nhẹ kappa

trong điều kiện thích hợp để phân lập protein liên kết ra khỏi protein liên kết chỉ có chứa các miền C_L lambda.

Mục 88: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 83 đến 87, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thể axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thể axit amin là Y349C,

T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa.

Mục 89: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 83 đến 88, trong đó protein liên kết được phát hiện trong một hoặc nhiều bước trong số (c) và (e) bằng cách sử dụng sắc ký tương tác kỵ nước (HIC).

Mục 90: Phương pháp theo mục bất kỳ trong số các mục từ 83 đến 89, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 hoặc IgG4 ở người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây minh họa cho các phương án cụ thể của sáng chế, và việc sử dụng khác nhau của chúng. Chúng được nêu ra chỉ nhằm mục đích minh họa, và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Ví dụ 1: Nguyên liệu và phương pháp

Các nguyên liệu và phương pháp sau đây được dùng cho các thí nghiệm được mô tả trong các Ví dụ 2-5.

Thiết kế kháng thể đặc hiệu ba trong một

Minh họa dạng sơ đồ của thiết kế kháng thể đặc hiệu ba trong một chung được minh họa trên **các HÌNH 1A-1C**. Kháng thể đặc hiệu ba trong một cụ thể được thiết kế dựa trên 5 tham số: 1) Sự chọn lọc vị trí liên kết kháng thể; 2) Sự xem xét vị trí của mỗi vị trí liên kết; 3) Sự lựa chọn cầu nối cho nhánh liên kết đặc hiệu kép (*tức là*, chuỗi nặng/chuỗi nhẹ B trên **HÌNH 1C**); 4). Sự hợp nhất đột biến "ụ" và "lỗ" thành nửa tương ứng của kháng thể; 5) Lựa chọn isotyp Fc (IgG1 hoặc IgG4). Sau khi lắp ráp trình tự axit amin cho mỗi phân tử đặc hiệu ba trong một, bốn gen đối với mỗi Ab đặc hiệu ba trong một được tổng hợp bằng cách sử dụng bộ ba mã hóa được ưu tiên ở người (CambrY Applied Biosciences, Cambridge, MA, USA), và tách dòng vào vật truyền biểu hiện sinh vật nhân chuẩn.

Sản xuất và tinh chế kháng thể đặc hiệu ba trong một

Kháng thể đặc hiệu ba trong một được sản xuất bởi sự chuyển nạp tạm thời của 4 plasmit biểu hiện vào tế bào Expi293 bằng cách sử dụng Bộ Kit Chuyển Nạp ExpiFectamine™ 293 (Thermo Fisher Scientific) theo quy trình của nhà sản xuất. Một cách vắn tắt, 25% (khối lượng/khối lượng) của mỗi plasmit được pha loãng vào Opti-MEM, được trộn với chất phản ứng ExpiFectamine đã pha loãng từ trước trong thời gian 20-30 phút ở nhiệt độ trong phòng (RT), và được bổ sung vào tế bào Expi293 ($2,5 \times 10^6$ tế bào/ml). Sự tối ưu hóa chuyển nạp để xác định tỉ lệ tốt nhất của plasmit thường được dùng để sản xuất kháng thể đặc hiệu ba trong một với hiệu suất và độ tinh sạch tốt.

4-5 ngày sau chuyển nạp, dịch nổi bề mặt từ tế bào đã được chuyển nạp được thu gom và được lọc qua bộ phận lọc $0,45 \mu\text{m}$ (Nalgene). Tinh chế kháng thể đặc hiệu ba trong một trong dịch nổi bề mặt bằng cách sử dụng quy trình 3 bước. Thứ nhất, sử dụng tinh chế ái lực protein A, và rửa giải Ab đã được liên kết bằng cách sử dụng "Đệm Rửa Giải IgG" (Thermo Fisher Scientific). Thứ hai, thẩm tách sản phẩm đối với PBS (độ pH 7,4) qua đệm với 2 lần thay đổi đệm PBS. Làm sạch chất kết tủa bất kỳ bằng cách lọc qua bộ phận lọc $0,45 \mu\text{m}$ (Nalgene) trước bước tiếp theo. Thứ ba, dùng tinh chế sắc ký loại trừ kích thước (SEC) (Hiload 16/600 Superdex 200pg, hoặc Hiload 26/600 Superdex 200pg, GE Healthcare) để loại bỏ khối kết tụ và các loại khác nhau trong chế phẩm. Phân tích các phân đoạn trên SDS-PAGE khử và không khử để xác định các phân đoạn chứa kháng thể đặc hiệu ba trong một dạng monome trước khi kết hợp chúng. Kháng thể đã tinh chế có thể được chia thành các phần nhỏ và lưu trữ ở nhiệt độ -80°C trong thời gian dài.

Thử nghiệm ELISA

Các tính chất liên kết của kháng thể đã được tinh chế được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp ELISA hoặc phương pháp SPR. Đối với ELISA, kháng nguyên tương ứng đối với mỗi vị trí liên kết trong kháng thể đặc hiệu ba trong một được dùng để phủ đĩa Immuno 96 giếng (Nunc 439454, Thermo Fisher Scientific) qua đêm ở nhiệt độ 4°C bằng cách sử dụng $2 \mu\text{g/ml}$ mỗi kháng nguyên trong PBS (độ pH 7,4). Đĩa đã được phủ được phong bế bằng cách sử dụng 5% sữa gầy+2% BSA trong PBS trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó là rửa bằng PBS+0,25% Tween 20 ba lần (Aqua Max 400, Molecular Devices). Dịch pha loãng theo dãy của kháng thể (Ab đặc hiệu ba trong một và Ab đối chứng) được điều chế và bổ sung lên

đĩa ELISA (100 μ l/giếng trong hai bản sao), ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ, sau đó là rửa 5 lần bằng PBS+0,25% Tween 20.

Sau khi rửa, Fab kháng người thứ cấp được liên hợp HRP (1:5000, Cat. No. 109-035-097, Jackson ImmunoResearch Inc) được bổ sung vào mỗi giếng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi rửa 5 lần bằng PBS+0,25% Tween 20, 100 μ l Cơ Chất Peroxidaza TMB Microwell (KPL, Gaithersburg, MD, USA) được bổ sung vào mỗi giếng. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 50 μ l H_2SO_4 1M, và OD₄₅₀ được đo bằng cách sử dụng SpectraMax M5 (Molecular Devices) và được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm SoftMax Pro6.3 (Molecular Devices). Dữ liệu cuối cùng được chuyển vào phần mềm GraphPad Prism (GraphPad Software, CA, USA), và dựng đồ thị như được thể hiện. EC50 được tính bằng cách sử dụng cùng phần mềm.

Thử nghiệm SPR

Hai cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chọn để phân tích động học đầy đủ. Sự xác định đặc điểm động học của kháng thể đã được tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng công nghệ cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) trên BIACORE 3000 (GE Healthcare). Thử nghiệm bắt giữ bằng cách sử dụng sự bắt giữ và định hướng kháng thể đặc hiệu đuôi của kháng thể đang được nghiên cứu được sử dụng. Để bắt giữ cấu trúc protein chứa Fc bộ kit bắt giữ kháng thể người (GE Healthcare) được sử dụng, để bắt giữ cấu trúc protein chứa đuôi His bộ kit bắt giữ His (GE Healthcare) được sử dụng. Kháng thể bắt giữ được cố định thông qua nhóm amin bậc một (11000 RU) trên chip loại nghiên cứu CM5 (GE Life Sciences) bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn. Kháng thể được phân tích được bắt giữ ở tốc độ dòng chảy bằng 10 μ l/phút với giá trị RU đã điều chỉnh mà sẽ dẫn đến tín hiệu liên kết chất phân tích lớn nhất thường là bằng 30 RU.

Đối với thử nghiệm ví dụ, IL13 người tái tổ hợp (catalog # IL012) và IL4 người (catalog # IL004) được mua từ Millipore, TNF α người tái tổ hợp (catalog # H8916) được mua từ Sigma Aldrich. Động học liên kết được đo đối với IL4 và IL13 người tái tổ hợp trong khoảng nồng độ từ 0,1 đến 3 nM đối với IL4 và từ 0,8 đến 25 nM đối với IL13. Đối với TNF α người khoảng nồng độ từ 3 đến 100 nM được sử dụng. Để làm đệm thử nghiệm HBS EP (10 mM HEPES, độ pH 7,4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, và 0,005 % Chất hoạt động bề mặt

P20) được dùng ở tốc độ dòng chảy bằng 30 μ l/phút. Bề mặt chip được tái tạo bằng dung dịch tái tạo của bộ kit bắt giữ tương ứng. Các tham số động học được phân tích và được tính trong gói chương trình BIAevaluation v4.1 bằng cách sử dụng tế bào dòng chảy không có kháng thể bị bắt giữ làm tham chiếu và mô hình liên kết Langmuir 1:1 với sự chuyển khối lượng. Để nghiên cứu sự liên kết đồng thời của các kháng nguyên kháng thể đặc hiệu ba trong một bị bắt giữ bởi bề mặt bắt giữ kháng thể kháng người. Kháng nguyên được dùng ở nồng độ đơn lẻ với IL4 ở 3 nM, IL13 ở 25nM và TNF α ở 100nM. Để thể hiện sự liên kết đồng thời của cả ba kháng nguyên, hỗn hợp của IL4, IL13 và TNF α được phun. Trong chu kỳ phân tích riêng rẽ, IL13 được phun một mình, sau đó là IL4 hoặc TNF α , và sau đó là phun đồng thời IL4/TNF α hoặc phun đồng thời TNF α /IL4. Đáp ứng cuối cùng đo được trong mỗi chu kỳ được so sánh để thể hiện độ tương tự của sự liên kết liên ứng của hai hoặc ba kháng nguyên và sự liên kết đồng thời của hỗn hợp của cả ba kháng nguyên.

Thử nghiệm sự hoạt hóa và sự tăng sinh tế bào T *in vitro*

PBMC người được tinh chế từ lớp phủ màu vàng sẫm mua từ Blood Research Component (Brookline, MA, USA) bằng cách sử dụng phương pháp Ficoll-Paque Plus. Một cách vắn tắt, lớp phủ màu vàng sẫm mới được pha loãng lần thứ nhất ở tỉ lệ 1:3 trong PBS (độ pH 7,4), và được trộn với dung dịch Ficoll-Paque Plus (Ficoll) kỹ trước khi sử dụng bằng cách lộn ngược chai vài lần. 15 ml môi trường gradien tỉ trọng được bổ sung vào mỗi ống Leucosep® và quay trong 30s ở 1000xg, RT. Bây giờ môi trường được đặt bên dưới cái chắn có lỗ. Sau đó rót cẩn thận 30-40 ml lớp phủ màu vàng sẫm đã pha loãng vào mỗi ống Leucosep, và ly tâm ở 800 x g trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, với Gia tốc gây rời và lớn nhất ở 5. Lớp huyết tương được loại bỏ, và phần còn lại của dịch nổi bề mặt, mà chứa PBMC đã được làm giàu, được chuyển vào ống mới (ống Leucosep không được giữ ở vị trí lộn ngược trong quá 2 giây). PBMC đã được làm giàu được rửa bằng 45 ml PBS, và xoáy xuống ở 250 x g trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Việc rửa được lặp lại, và nhiều ống được kết hợp vào một ống. Tế bào được tái tạo huyền phù trong 20 ml PBS và được đếm bằng cách sử dụng Bio-Rad TC20.

Để thiết lập thử nghiệm hoạt hóa tế bào T *in vitro*, PBMC ở người đã được tinh chế được tái tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy (RPMI1640 với 10% FBS và có bổ sung

glutamin/Streptomycin)(Thermo Fisher Scientific) (10^6 tế bào/ml). Các nồng độ được chỉ ra của các kháng thể đặc hiệu ba trong một và kháng thể đối chứng khác nhau được bổ sung vào mỗi giếng, hoặc được dùng để phủ đĩa trước khi sử dụng như được mô tả trong Stebbings, R. *et al.* (2007) *J. Immunol.* 179:3325-3331, và được ủ trong thời gian 16-24 giờ trong thiết bị ủ nuôi cấy mô. Tế bào được xoáy xuống, và dịch nổi bề mặt được thu gom để đo sự giải phóng xytokin, hoặc bị bỏ đi. Tế bào được nhuộm màu bằng kháng thể được gắn nhãn huỳnh quang đối với dấu hiệu chỉ thị tế bào T (CD3, CD4, CD8, v.v.) và dấu hiệu chỉ thị sự hoạt hóa (CD69, CD62L, v.v.), và được phân tích bằng cách chạy mẫu trên thiết bị phân tích tế bào theo dòng chảy Fortessa (Beckton Dickinson, San Jose, CA), sau đó là phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Flowjo (FlowJo v10) và dựng đồ thị như được thể hiện.

Để thiết lập thử nghiệm tăng sinh tế bào T *in vitro*, PBMC ở người đã được tinh chế được tái tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy (RPMI1640 với 10% FBS và có bổ sung glutamin/Streptomycin)(Thermo Fisher Scientific) (10^6 tế bào/ml). Các nồng độ được chỉ ra của các kháng thể đặc hiệu ba trong một và kháng thể đối chứng khác nhau được bổ sung vào mỗi giếng và được ủ trong thời gian 1-7 ngày trong thiết bị ủ nuôi cấy mô. Tế bào được xoáy xuống, và dịch nổi bề mặt được thu gom để đo sự giải phóng xytokin, hoặc bị bỏ đi. Tế bào được nhuộm màu bằng kháng thể được gắn nhãn huỳnh quang đối với dấu hiệu chỉ thị tế bào T (CD3, CD4, CD8, v.v.) và dấu hiệu chỉ thị sự hoạt hóa (CD69, CD62L, v.v.), và được phân tích bằng cách chạy mẫu trên thiết bị phân tích tế bào theo dòng chảy Fortessa (Beckton Dickinson, San Jose, CA), sau đó là phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Flowjo (FlowJo v10) và dựng đồ thị như được thể hiện.

Thử nghiệm giết chết tế bào *in vitro*

PBMC ở người đã được tinh chế được dùng cho thử nghiệm giết chết *in vitro* các tế bào ung thư khác nhau bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu ba trong một khác nhau. Một cách vắn tắt, thử nghiệm giết chết được thiết lập trong đĩa có đáy hình chữ V 96 giếng. Đối với mỗi giếng, 40 ml PBMC từ mỗi người cho được lắng ra đĩa ở 2×10^6 tế bào/ml, và 30 ml tế bào đích được gắn nhãn PKH26 (Sigma #MINI26) ở $2,5 \times 10^5$ tế bào/ml (4 μ l thuốc nhuộm để nhuộm màu cho 1×10^7 tế bào) được điều chế. Các protein thử nghiệm 20 μ l/giếng đầu tiên ở các nồng độ khác nhau hoặc PMA được bổ sung vào mỗi giếng, sau đó là bổ sung

80µl/giếng tế bào đích được gắn nhãn vào mỗi giếng (2×10^4 tế bào/giếng). Sau đó 100µl PBMC được bổ sung vào mỗi giếng, đạt đến E:T=10:1 giếng (2×10^5 tế bào/giếng), và được ủ trong thiết bị ủ trong thời gian 24 giờ ở nhiệt độ 37°C CO2 5%. Tế bào được xoay xuống, và dịch nổi bề mặt được thu gom để đo sự giải phóng xytokin, hoặc bị bỏ đi. Tế bào được nhuộm màu bằng chất đệm Nhuộm Màu Tế Bào Chết Màu Tím Có Thể Cố Định Vivid LIVE/DEAD™ (Life Technology #L34955) (chất đệm nhuộm màu được điều chế bằng cách bổ sung 60µl chất phản ứng Vivid vào 60 ml PBS). Tế bào được tái tạo huyền phù vào 100µl chất đệm nhuộm màu bằng cách ủ trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trong tối. Sau khi rửa tế bào bằng 1xPBS, tế bào được tái tạo huyền phù trong 200µl PBS với 0,5% Paraformaldehyt, và tế bào ung thư PKH26+Vivid+ được thu gom bằng thiết bị phân tích tế bào theo dòng chảy Fortessa (Beckton Dickinson, San Jose, CA), sau đó là phân tích bằng cách sử dụng phần mềm Flowjo. Tỷ lệ phần trăm của sự giết chết được tính dưới dạng "giết chết đặc hiệu-giết chết tự phát/tổng số tế bào và dựng đồ thị như được thể hiện.

Thử nghiệm giải phóng xytokin

Để đo nồng độ xytokin viêm trong thử nghiệm hoạt hóa *in vitro*, thử nghiệm giết chết *in vitro*, thử nghiệm hoạt hóa *in vivo* ở chuột NSG được làm cho giống người bằng tế bào dây sống CD34+, và nghiên cứu khả năng gây độc, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào được thu gom, và các mẫu huyết thanh được pha loãng theo quy trình của nhà sản xuất bằng cách sử dụng Bộ Kit Milliplex Human High Sensitivity T cell 13-plex (EMD Millipore). Tiếp theo chúng được phân tích bằng Hệ Thống EMD Millipore MAGPIX®, và phần mềm MILLIPLEX® Analyst 5.1.

Mô hình chuột và nghiên cứu hiệu quả in vivo

Chuột NSG được ghép tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người (hu-CD34) được dùng làm mô hình chuột *in vivo*. Các con chuột này phát triển tế bào miễn dịch người đa dòng, và là nền tảng được công nhận cho nghiên cứu hiệu quả miễn dịch-ung thư (*xem tài liệu, ví dụ, Shultz, L.D.et al. (2014) Cold Spring Harb. Protoc. 2014:694-708*). Chuột NSG Hu-CD34+ được sản xuất bằng cách tiêm tế bào gốc tạo máu CD34+, thể hiện sự ghép đa dòng hiệu quả của quần thể tế bào miễn dịch người bao gồm tế bào T, tế bào B và một số quần thể khác

(McDermott, S.P. *et al.* (2010) *Blood* 116:193-200). Sự tạo máu đa dòng xảy ra trong vòng 12 tuần. Sự cấy ghép ổn định trong một năm mà không mắc bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép.

Đối với nghiên cứu hiệu quả bằng cách sử dụng chuột NSG hu-CD34, các con chuột được mua từ The Jackson Laboratory (Maine, USA), và các quần thể tế bào người được phê chuẩn trước khi sử dụng. Nhìn chung, 5×10^6 tế bào khối u được trộn trong Matrigel (BD Biosciences) (50% thể tích/thể tích) được dùng để cấy truyền khối u ở mỗi con chuột. Khi kích thước khối u đạt đến khoảng giá trị 100-150 mm³, các con chuột được chọn và được chia ngẫu nhiên vào mỗi nhóm nghiên cứu. Kháng thể được dùng qua tĩnh mạch ở liều lượng nhất định 3 lần mỗi tuần. Khối lượng cơ thể được theo dõi 1-3 lần mỗi tuần. Kích thước khối u được đo bằng cách đo khối u bằng thước kẹp 1-3 lần/tuần. Tất cả các con chuột bị giết chết khi kích thước khối u đạt đến 1.500 mm³, hoặc 24 giờ sau liều lượng cuối cùng. Các mẫu máu cuối (0,3 ml) được thu gom vào ống tách huyết thanh, được trộn bằng cách lộn ngược nhẹ nhàng năm lần, và đặt vào giá để ống. Các khối u cuối cũng được thu gom và được cân trước cho vào cổ định để phân tích hóa mô miễn dịch.

Chuột NSG được làm cho giống người bằng PBMC người (hu-PBMC) được dùng làm mô hình chuột *in vivo* khác. Các con chuột này được sản xuất bằng cách tiêm PBMC ở người đã được tinh chế từ người cho khỏe mạnh, mà có tốc độ cấy ghép nhanh nhất bằng cách sử dụng tế bào đơn nhân máu ngoại vi người trưởng thành và có thể thực hiện các nghiên cứu thời gian ngắn đòi hỏi chất tác động mạnh và chức năng tế bào T ghi nhớ và tế bào NK, và thích hợp cho nghiên cứu hiệu quả thời gian ngắn (3-4 tuần) do bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép.

Đối với nghiên cứu hiệu quả bằng cách sử dụng chuột NSG hu-PBMC, chuột NSG 8-10 tuần tuổi (Cat. No: 005557, NOD.Cg-Prkdcscid Il2rgtm1Wjl/SzJ) được mua từ The Jackson Laboratory (Maine, USA). Mỗi con chuột được cấy truyền bằng 5×10^6 tế bào khối u được trộn trong Matrigel (BD Biosciences) (50% thể tích/thể tích). Khi kích thước khối u đạt đến khoảng giá trị 50-100 mm³, 10×10^6 PBMC ở người từ người cho khỏe mạnh được hoàn nguyên cho mỗi con chuột. Sự hoàn nguyên tế bào người được phê chuẩn vào ngày tiếp theo. Khi kích thước khối u đạt đến khoảng giá trị 100-150 mm³, các con chuột được chọn và được chia ngẫu nhiên vào mỗi nhóm nghiên cứu. Kháng thể được dùng qua tĩnh mạch ở liều lượng

nhất định 3 lần mỗi tuần. Khối lượng cơ thể được theo dõi 1-3 lần mỗi tuần. Kích thước khối u được đo bằng cách đo khối u bằng thước kẹp 1-3 lần/tuần. Tất cả các con chuột bị giết chết khi kích thước khối u đạt đến 1.500 mm³ hoặc 24 giờ sau liều lượng cuối cùng. Các mẫu máu cuối (0,3 ml) được thu gom vào ống tách huyết thanh, được trộn bằng cách lộn ngược nhẹ nhàng năm lần, và đặt vào giá để ống. Các khối u cuối cũng được thu gom và được cân trước cho vào cô định để phân tích hóa mô miễn dịch.

Nghiên cứu khả năng dung chịu và dược động học NHP

Tất cả các nghiên cứu NHP được thực hiện bởi Covance (Princeton, New Jersey, USA) theo quy trình Covance ICUCA. Khi Cynomolgus được nguyên bản về thuốc và protein hoặc nguyên bản về protein được dùng trong tất cả các nghiên cứu. Dựa trên thiết kế nghiên cứu, các con khi được chọn và được phân nhóm đối với mỗi kháng thể đặc hiệu ba trong một. Kháng thể được cấp bằng cách truyền trong tĩnh mạch trong thời gian 1 giờ qua tĩnh mạch hiển. Các liều lượng tăng dần được dùng vào các ngày liên tiếp đối với các liều lượng thấp (<10 µg/kg), nhưng với khoảng cách 1-2 ngày đối với các liều lượng cao hơn (>10 µg/kg) để quan sát. Các mẫu máu được thu gom vào 0 giờ (chỉ Ngày 1), 0,5 giờ (giữa lúc truyền), 1, và 6 giờ từ khi bắt đầu truyền đối với tất cả các con vật sau mỗi liều lượng, như được xác định. Các mẫu máu không theo kế hoạch khác được thu gom tùy ý theo ý kiến của giám đốc nghiên cứu, nhà nghiên cứu bệnh học, và/hoặc bác sĩ thú y lâm sàng. Tất cả các con vật được đưa trở lại khu nuôi vào Ngày 60. PBMC và huyết thanh từ các mẫu máu được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tiêu chuẩn, và được bảo quản để phân tích trong tương lai.

Thử nghiệm báo cáo luxiferaza

Tế bào GloResponse™ IL2-luc2P Jurkat, Rã đông và Sử dụng (Promega part# CS187002) và tế bào GloResponse™ NFAT-Luc2 Jurkat (Promega Cat# CS176401) được mua từ Promega (WI, USA), và được điều chế để sử dụng theo quy trình của nhà sản xuất.

Một cách vắn tắt, tế bào được rã đông trong thời gian 2 phút trong bể nước 37°C và được chuyển nhẹ nhàng vào ống ly tâm hình nón 15 ml chứa 10 ml môi trường R10 đã được làm ấm từ trước. Ống được ly tâm ở tốc độ 300g trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng.

Dịch nổi bề mặt được loại bỏ, và tế bào được tái tạo huyền phù trong 20 ml môi trường R10 đã được làm ấm từ trước và được chuyển vào bình thót cổ nuôi cấy 75 cm², sau đó là ủ trong thiết bị ủ nuôi cấy mô 37°C đến khi tế bào sinh trưởng và ổn định (~3-4 ngày). Tế bào được chia hai lần một tuần đến 0,1e6 tế bào/ml. Tế bào được duy trì trong môi trường R10+Hygromycin B để chọn lọc. Tế bào được dùng cho các thử nghiệm ~7 ngày sau khi đã đông.

Để kích thích kháng thể, kháng thể đặc hiệu ba trong một hoặc kháng thể đối chứng được điều chế ở các nồng độ khác nhau và được pha loãng theo dãy trong PBS. 25 µl kháng thể được phân tán trong mỗi giếng. Đối với các Ab đã liên kết với đĩa, đĩa Maxisorp được dùng và được ủ ở nhiệt độ 4°C qua đêm. Đối với các Ab hòa tan, đĩa có đáy hình chữ U được sử dụng. Tế bào báo cáo được tái tạo huyền phù đến 0,3-0,5 e6/ml, và 175 µl tế bào được bổ sung vào mỗi giếng, và được ủ trong thiết bị ủ 37°C CO₂ trong thời gian 6 giờ. Sau đó lấy đĩa ra khỏi thiết bị ủ và để cho cân bằng với nhiệt độ môi trường (10-15 phút). Sau đó 50 µl Chất phản ứng Bio-Glo™ (Promega Cat# G7941) (nhiệt độ môi trường) được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa thử nghiệm. Sau khi ủ trong thời gian 5 phút, hoạt tính phát quang được đo bằng cách sử dụng máy đếm vi đĩa MicroBeta2 LumiJET (Perkin Elmer; thời gian đọc 1s). Dữ liệu được dựng đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Độ ổn định hình dạng

Phép đo độ ổn định nhiệt (ví dụ, điểm nóng chảy, T_m) được xác định bằng cách sử dụng phép phân tích huỳnh quang quét vi sai (DSF). Các mẫu được pha loãng trong chất đệm D-PBS (Invitrogen) đến nồng độ cuối cùng bằng 0,2µg/µl bao gồm dung dịch cô đặc 4x của thuốc nhuộm SYPRO-Orange (Invitrogen, dung dịch dự trữ 5000x trong DMSO) trong D-PBS trong đĩa 96 giếng chắn một nửa màu trắng (BIORAD). Tất cả các phép đo được thực hiện trong hai bản sao bằng cách sử dụng thiết bị PCR thời gian thực MyiQ2 (BIORAD). Đường cong dẫn xuất thứ nhất âm tính (-d(RFU)/dT) của các đường cong nóng chảy được tạo ra trong Phần mềm iQ5 v2.1 (BIORAD). Sau đó xuất dữ liệu ra Microsoft Excel để xác định T_m và hiển thị dưới dạng đồ thị của dữ liệu.

Phép đo IC50

Sự phát hiện hoạt tính kháng thể chống lại IL-4 và IL-13 bằng dòng tế bào báo cáo

Hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kép hoặc dẫn xuất chống lại các xytokin IL4 và IL13 được xác định trong tế bào báo cáo HEK-Blue IL-4/IL-13 có sẵn trên thị trường (InvivoGen). Tế bào HEK-Blue IL-4/IL-13 được thiết kế để theo dõi sự hoạt hóa của con đường STAT6 bởi IL-4 hoặc IL13. Sự kích thích tế bào bằng một trong các xytokin này dẫn đến sự sản xuất của gen báo cáo tiết ra phosphatase kiềm (SEAP) mà có thể được đo trong dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy với thử nghiệm QUANTI-Blue. Để thử nghiệm hoạt tính kháng thể chống lại IL4 hoặc IL13, các xytokin được ủ trước trong thời gian 1 giờ với các nồng độ khác nhau của kháng thể và được bổ sung vào 50.000 tế bào HEK-Blue IL-4/IL-13. Sự cảm ứng qua trung gian xytokin của SEAP được đo sau 24 giờ ủ trong dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào với thử nghiệm QUANTI-Blue (InvivoGen). Mỗi thí nghiệm được thực hiện với $n = 3$ điểm dữ liệu đối với mỗi nồng độ kháng thể. Nồng độ ức chế nửa tối đa (IC50) đối với mỗi kháng thể được tính thông qua ứng dụng nội tại Biostat-Speed V2.0 (Sanofi).

Sự phát hiện hoạt tính kháng thể chống lại TNF α bằng dòng tế bào báo cáo

Hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kép hoặc dẫn xuất chống lại TNF α được xác định bằng cách sử dụng tế bào báo cáo HEK-Blue TNF- α có sẵn trên thị trường (InvivoGen). Tế bào HEK-Blue TNF- α được thiết kế để phát hiện TNF α có hoạt tính sinh học bằng cách theo dõi sự hoạt hóa của con đường NF κ B thông qua sự biểu hiện của gen báo cáo tiết ra phosphatase kiềm (SEAP) mà có thể được đo trong dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy với Thử nghiệm QUANTI Blue (InvivoGen). Để xác định hoạt tính kháng thể chống lại TNF α các xytokin được ủ trước trong thời gian 1 giờ với các nồng độ khác nhau của kháng thể và được bổ sung vào 50.000 tế bào HEK Blue TNF- α . Sự cảm ứng qua trung gian xytokin của SEAP được đo sau 24 giờ trong dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy với thử nghiệm QUANTI-Blue (InvivoGen). Mỗi thí nghiệm được thực hiện với $n = 3$ điểm dữ liệu đối với mỗi nồng độ kháng thể. Nồng độ ức chế nửa lớn nhất đối với mỗi kháng thể được tính.

Ví dụ 2: Tổng quan về protein liên kết đặc hiệu ba trong một

Chiến lược mới được phát triển để tạo ra protein liên kết đặc hiệu ba trong một. Protein đặc hiệu ba trong một có chứa bốn polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết đích (**các HÌNH 1A-C**). Mỗi vị trí liên kết đích có chứa miền V_H và V_L từ kháng thể mà nhắm đích vào đích

kháng nguyên người khác biệt (*Xem ví dụ, Bảng 1*). Protein liên kết đặc hiệu ba trong một chứa cặp polypeptit thứ nhất mà mang các miền biến đổi kép có định hướng liên kết chéo tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên khác biệt (được gọi là định dạng Ig CODV), và cặp polypeptit thứ hai, mỗi polypeptit có miền biến đổi đơn lẻ mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba (**HÌNH 1A và HÌNH 1B**).

Bảng 1: Các SEQ ID NO chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các protein liên kết 1-21, và kháng nguyên đích mà protein liên kết được định hướng vào.

Protein Liên Kết #	SEQ ID NO	Được định hướng vào:
1	1, 2, 3, 4	Her2 x (CD28 x CD3)
2	1, 2, 9, 10	Her2 x (CD28 x CD3)
3	13, 14, 3, 4	CD19 x (CD28 x CD3)
4	13, 14, 9, 10	CD19 x (CD28 x CD3)
5	17, 18, 3, 4	CD38 x (CD28 x CD3)
6	17, 18, 9, 10	CD38 x (CD28 x CD3)
7	21, 22, 3, 4	LAMP1 x (CD28 x CD3)
8	21, 22, 9, 10	LAMP1 x (CD28 x CD3)
9	60, 61, 62, 63	TNFa x (IL4 x IL13)
10	60, 61, 68, 69	TNFa x (IL13 x IL4)
11	60, 71, 68, 69	TNFa x (IL13 x IL4)
12	73, 74, 75, 76	IL13 x (IL4 x TNFa)
13	73, 74, 81, 82	IL13 x (TNFa x IL4)
14	85, 86, 87, 88	IL4 x (IL13 x TNFa)

15	85, 86, 93, 94	IL4 x (TNFa x IL13)
16	73, 74, 68, 69	IL13 x (IL13 x IL4)
17	85, 86, 68, 69	IL4 x (IL13 x IL4)
18	73, 74, 62, 63	IL13 x (IL4 x IL13)
19	85, 86, 62, 63	IL4 x (IL4 x IL13)
20	114, 115, 3, 4	CD20 x (CD28 x CD3)
21	114, 115, 9, 10	CD20 x (CD28 x CD3)

Cặp polypeptit thứ nhất (mang các miền biến đổi kép) có chứa polypeptit thứ nhất có cấu trúc V_{L2} -Cầu nối- V_{L1} -Cầu nối-Miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, và polypeptit thứ hai có cấu trúc V_{H1} -Cầu nối- V_{H2} -Cầu nối-Miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch, dẫn đến cặp polypeptit mà có định hướng liên kết chéo mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên khác biệt: V_{H1} - V_{L1} và V_{H2} - V_{L2} (**HÌNH 1C**, xem chuỗi nhẹ và chuỗi nặng B). **Bảng A** trình bày tóm tắt về thiết kế của nhánh đặc hiệu kép (*tức là*, nhánh có chứa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ B) của biến thể IgG1 và IgG4 của các protein liên kết đặc hiệu ba trong một đại diện, bao gồm việc chỉ ra các dạng kết hợp khác nhau của các cầu nối được dùng trong nhánh đặc hiệu kép của protein liên kết đặc hiệu ba trong một. Cặp polypeptit thứ hai (mỗi polypeptit mang miền biến đổi đơn lẻ) có chứa polypeptit thứ nhất có cấu trúc V_{H3} -Miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch, và polypeptit thứ hai có cấu trúc V_{L3} -Miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch, dẫn đến cặp polypeptit mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba: V_{H3} - V_{L3} (**HÌNH 1C**, xem chuỗi nhẹ và chuỗi nặng A). Ngoài ra, protein liên kết đặc hiệu ba trong một được tạo cấu trúc sao cho một trong các miền C_{H3} có thể bao gồm sự cải biến ụ hoặc lỗ để làm thuận lợi cho sự heterodimer hóa kháng thể (**HÌNH 1**).

Bảng A: Tóm tắt về thiết kế của nhánh đặc hiệu kép của protein liên kết đặc hiệu ba trong một dưới dạng IgG1 (Lỗ) hoặc IgG4 (Lỗ)

		CD28 x CD3			CD3 x CD28			CD28 x CD3			CD3 x CD28		
		HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC	HC
		-1	-2	-3	-1	-2	-3	-1	-2	-3	-1	-2	-3
CD2 8 x CD3	LC-1	X											
	LC-2		X										
	LC-3			X									
CD3 x CD2 8	LC-1				X								
	LC-2					X							
	LC-3						X						
CD2 8 x CD3	LC-1							X					
	LC-2								X				
	LC-3									X			
CD3 x CD2 8	LC-1										X		
	LC-2											X	
	LC-3												X

Cầu nối: [L3, L4]/[L1,L2] – [S, RT]/[GQPKAAP (SEQ ID NO:175), TKGPS (SEQ ID NO:106)]; [,]/[GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGSGGGGS (SEQ ID NO:104)]; hoặc [GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105),]/[GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), ,]

Ví dụ 3: *Hoạt Tính Liên Kết Và Sự Giết Chết Đặc Hiệu Qua Trung Gian Kháng Thể In Vitro* Của Chất Ăn Khớp Tế Bào T

Ví dụ này mô tả thử nghiệm *in vitro* để xác định đặc điểm hoạt tính của chất ăn khớp tế bào T.

Bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 ở trên để thiết kế protein liên kết đặc hiệu ba trong một, bốn protein liên kết đặc hiệu ba trong một (Protein Liên Kết 1, 3, 5, và 6) được tạo ra. Các protein liên kết đặc hiệu ba trong một này được tạo ra bằng cách ghép lên trên khung protein liên kết đặc hiệu ba trong một các miền V_H và V_L được phân lập từ các kháng thể nhắm đích các protein người phân biệt: CD3, CD19, CD28, CD38, hoặc Her2. Protein Liên Kết 1 được tạo cấu trúc sao cho cặp polypeptit thứ nhất (mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên) nhắm đích CD28 và CD3, và cặp polypeptit thứ hai (mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đơn lẻ) nhắm đích Her2 (Protein Liên Kết 1 = Her2 x (CD28 x CD3)). Protein Liên Kết 3 được tạo cấu trúc sao cho cặp polypeptit thứ nhất (mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên) nhắm đích CD28 và CD3, và cặp polypeptit thứ hai (mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đơn lẻ) nhắm đích CD19 (Protein Liên Kết 3 = CD19 x (CD28 x CD3)). Protein Liên Kết 5 được tạo cấu trúc sao cho cặp polypeptit thứ nhất (mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên) nhắm đích CD28 và CD3, và cặp polypeptit thứ hai (mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đơn lẻ) nhắm đích CD38 (Protein Liên Kết 5 = CD38 x (CD28 x CD3)). Protein Liên Kết 6 được tạo cấu trúc sao cho cặp polypeptit thứ nhất (mà tạo thành hai vị trí liên kết kháng nguyên) nhắm đích CD28 và CD3, và cặp polypeptit thứ hai (mà tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên đơn lẻ) nhắm đích CD38 (Protein Liên Kết 6 = CD38 x (CD28 x CD3)).

Thử Nghiệm In Vitro Bằng Cách Sử Dụng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Có Chứa Kháng-Her2

Để thử nghiệm khả năng của protein liên kết đặc hiệu ba trong một để nhắm đích và liên kết với ba kháng nguyên người khác nhau, độ đặc hiệu của Protein liên Kết 1 đối với đích của nó được thử nghiệm đầu tiên bằng thử nghiệm ELISA. Protein Liên Kết 1 có khả năng liên kết cả ba protein đích của nó—CD3, CD28, và Her2 (**HÌNH 2**)—chỉ ra rằng mỗi miền liên kết ở định dạng đặc hiệu ba trong một giữ lại chức năng của nó.

Tế bào ZR-75-1, AU565 (Her2⁺), ARH-77 (CD19⁺), MOLP-8, RPMI-8226, KMS-12_BM, NCI-H929, MM.1.S, MM.1., R OPM-2, KMS-26, và U266 (CD38⁺) được gắn nhãn bằng thuốc nhuộm màng PKH-26 (Sigma) và được dùng làm tế bào đích trong thử nghiệm khả năng gây độc tế bào. Các dòng tế bào đã được gắn nhãn được đồng nuôi cấy ở tỉ lệ E:T bằng 10:1 với tế bào T Pan người đã được làm giàu trong sự có mặt của nồng độ tăng lên của kháng thể đặc hiệu ba trong một, kháng thể đặc hiệu kép, hoặc protein đối chứng trong thời gian 24 giờ. Mức độ dung giải tế bào trong tế bào đích được xác định bằng cách nhuộm màu bằng chỉ thị tế bào sống/chết (Life Technologies) và đo số lượng tế bào chết trong quần thể tế bào đích đã được gắn nhãn bằng cách chạy mẫu trên thiết bị phân tích tế bào theo dòng chảy Fortessa (Beckton Dickinson, San Jose, CA) sau đó là phân tích bằng cách sử dụng phần mềm FlowJo (FlowJo v10).

Các dòng tế bào khối u Her2⁺, CD19⁺, CD38⁺ được nhuộm màu bằng kháng thể được liên hợp huỳnh quang chống lại CD3, CD28, CD19, CD38, LAMP1, và/hoặc Her2 ở người (Biolegend). Việc nhuộm màu bằng kháng thể đối chứng bắt cặp với isotyp tương ứng cũng được bao gồm. Sau đó tế bào được thu lấy trên thiết bị Fortessa (Beckton Dickinson, San Jose, CA). Phân tích theo dòng chảy được thực hiện trên FlowJo v10. Kết quả giết chết được điều biến của các protein liên kết khác nhau được thể hiện trên **các HÌNH 3A-5, 9A, 9B, & 11A-16**.

Khả năng của Protein Liên Kết 1 để gây ra sự giết chết tế bào qua trung gian kháng thể của tế bào khối u biểu hiện protein HER2 trên bề mặt của chúng được thử nghiệm. Protein Liên Kết 1 không chỉ có khả năng liên kết với cả ba protein đích của nó, mà nó còn có thể gây ra sự giết chết tế bào qua trung gian kháng thể của dòng tế bào Her2⁺ (**các HÌNH 3A-4**). Protein Liên Kết 1 thể hiện hoạt tính giết chết tế bào qua trung gian kháng thể hiệu nghiệm, trong khi Ab đặc hiệu kép kháng-CD3/CD28 và kháng thể kháng-Her2 thể hiện hoạt tính giết chết tối thiểu. (**các HÌNH 3A, 3B, 4, & 5**), chúng tỏ độ hữu hiệu của việc sử dụng Ab đặc hiệu ba trong một để ăn khớp tế bào khối u với tế bào T qua kháng nguyên khối u (HER2) và dấu hiệu chỉ thị tế bào T (CD3 và CD28). Kháng-CD3/CD28 không chỉ quan trọng đối với sự tuyển mộ tế bào T, mà nó còn mang lại sự hoạt hóa tế bào T và việc truyền tín hiệu sống sót hiệu quả hơn, có khả năng cải thiện hiệu quả.

Ngoài ra, các nghiên cứu được thực hiện trên sự hoạt hóa và sự tăng sinh tế bào T, cũng như là sự sản xuất xytokin, *in vitro* bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-Her2 x CD28 x CD3 (Protein Liên Kết 1). Protein Liên Kết 1 và biến thể đối chứng có một hoặc hai miền liên kết bị bất hoạt bởi sự gây đột biến định hướng vị trí (Δ CD28: kháng-CD28 bị bất hoạt; Δ CD3: kháng-CD3 bị bất hoạt; Δ (CD3xCD28): cả kháng-CD3 và kháng-CD28 bị bất hoạt) được dùng ở thử nghiệm hoạt hóa *in vitro* PBMC ở người như được mô tả trong Ví dụ 1. Kết quả cho thấy rằng Protein Liên Kết 1 hoạt hóa cả tế bào T CD4 và tế bào T CD8 sơ cấp ở người một cách hữu hiệu *in vitro*. Sự bất hoạt của kháng-CD28 làm giảm hiệu lực hoạt hóa, cho thấy tầm quan trọng của con đường đồng truyền tín hiệu kháng-CD28. Sự bất hoạt của vị trí liên kết kháng-CD3 làm cho Protein Liên Kết 1 có hoạt tính tối thiểu, gợi ý rằng kháng-CD3 mang lại việc truyền tín hiệu hoạt hóa tế bào T sơ cấp (**các HÌNH 6A & 6B**). Kết quả tương tự thu được bằng cách sử dụng IL2 và dòng tế bào T người báo cáo NFAT (Jurkat-IL2 và Jurkat-NFAT) (**các HÌNH 7A-7C**).

Thử Nghiệm In Vitro Bằng Cách Sử Dụng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Có Chứa Kháng-CD19

Protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD19 x CD28 x CD3 có khả năng liên kết kháng nguyên đích của nó (**HÌNH 8**), chỉ ra rằng mỗi miền liên kết ở định dạng đặc hiệu ba trong một giữ lại chức năng của nó.

Protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD19 x CD28 x CD3 cũng có khả năng gây ra sự giết chết tế bào qua trung gian kháng thể của tế bào CD19+ (**các HÌNH 9A-9N**). Tương tự, protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD19 x CD28 x CD3 thể hiện hoạt tính giết chết hiệu nghiệm chống lại tế bào u lympho ở người, trong khi cả kháng thể kháng-CD3/CD28, kháng-CD19, và kháng thể đối chứng isotyp thể hiện hoạt tính giết chết tối thiểu, chúng tỏ độ hữu hiệu của việc sử dụng Ab đặc hiệu ba trong một để ăn khớp tế bào khối u với tế bào T qua kháng nguyên khối u (CD19) và dấu hiệu chỉ thị tế bào T (CD3 và CD28).

Thử Nghiệm In Vitro Bằng Cách Sử Dụng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Có Chứa Kháng-CD38

Như quan sát được với Protein Liên Kết 1 và 3, Protein Liên Kết 5 có thể liên kết với cả ba protein đích của nó (CD3, CD28, và CD38), như đánh giá được bằng thử nghiệm ELISA (**HÌNH 10**), chỉ ra rằng mỗi miền liên kết ở định dạng đặc hiệu ba trong một giữ lại chức năng của nó.

Protein Liên Kết 5 cũng được phát hiện là gây ra sự giết chết tế bào qua trung gian kháng thể của tế bào (**các HÌNH 11A-15D**) chống lại 9 tế bào đa u tủy xương ở người với mức độ khác nhau của sự biểu hiện CD38 và CD28 (*xem các HÌNH 11D, 12D, & 13D*). Tương tự, protein liên kết đặc hiệu ba trong một 5 thể hiện hoạt tính giết chết hiệu nghiệm chống lại tế bào đa u tủy xương ở người, trong khi cả kháng thể kháng-CD38 và kháng thể đối chứng isotyp thể hiện hoạt tính giết chết tối thiểu, chứng tỏ độ hữu hiệu của việc sử dụng Ab đặc hiệu ba trong một để ăn khớp tế bào khối u với tế bào T qua kháng nguyên khối u (CD38 và CD28) và dấu hiệu chỉ thị tế bào T (CD3 và CD28). Kháng thể đối chứng kháng-CD3/CD28 đặc hiệu kép cũng thể hiện hoạt tính giết chết biên chống lại tế bào CD28+ MM *xem các HÌNH 11B, 12A-C, & 13A-C*).

Kết quả này chứng tỏ rằng nền tảng kháng thể đặc hiệu ba trong một được mô tả trong bản mô tả này mang lại khả năng tích hợp vị trí liên kết đối với hai dấu hiệu chỉ thị khối u, hoặc hai vị trí liên kết đối với dấu hiệu chỉ thị tế bào T, cho phép linh hoạt trong việc thiết kế khoa học và các ứng dụng khác nhau. Protein Liên Kết 5 cũng có hiệu quả chống lại 5 dòng tế bào u lympho ở người CD38+ (**các HÌNH 14C & 15D**), thể hiện hoạt tính giết chết hiệu nghiệm (**các HÌNH 14A-B & 15A-C**).

Sự giết chết tế bào qua trung gian kháng thể chống lại dòng tế bào đa u tủy xương RPMI8226 bằng cách sử dụng Protein Liên Kết 5 và 6 được thử nghiệm, và EC₅₀ của chúng được tính và so sánh với EC₅₀ của kháng thể đặc hiệu kép định dạng CODV nhắm đích CD28 và CD3 (**HÌNH 16** và Bảng B). Protein Liên Kết 5 và Protein Liên Kết 6 chỉ khác ở miền liên kết kháng-CD28; Protein Liên Kết 5 chứa siêu chủ vận kháng-CD28, trong khi Protein Liên Kết 6 chứa kháng-CD28 thông thường. Protein Liên Kết 5 thể hiện hoạt tính giết chết hiệu nghiệm hơn.

Bảng B: Giá trị EC₅₀ được tính đối với protein liên kết đặc hiệu kép và protein liên kết đặc hiệu ba trong một

	EC ₅₀ (pM)
huCD28 x CD3 IgG4	56,16
Protein Liên Kết 5 IgG4	0,3787
Protein Liên Kết 6 IgG4	5,709

Hoạt tính của protein liên kết đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 5 và biến thể đối chứng có một hoặc hai miền liên kết bị bất hoạt bởi sự gây đột biến định hướng vị trí (Δ CD28: kháng-CD28 bị bất hoạt; Δ CD3: kháng-CD3 bị bất hoạt; Δ (CD3xCD28): both kháng-CD3 và kháng-CD28 bị bất hoạt) được thử nghiệm bằng cách sử dụng IL2 và dòng tế bào T người báo cáo NFAT (Jurkat-IL2 và Jurkat-NFAT) trong thử nghiệm hoạt hóa *in vitro* như được mô tả trong Ví dụ 1. Kết quả cho thấy rằng Protein Liên Kết 5 hoạt hóa cả hai vùng khởi động IL2 và NFAT ở người một cách hữu hiệu *in vitro* (**các HÌNH 17A & 17B**). Sự bất hoạt của kháng-CD28 làm giảm hiệu lực hoạt hóa, mà chiếm ưu thế hơn đối với chất báo cáo IL2, cho thấy tầm quan trọng của con đường đồng truyền tín hiệu kháng-CD28. Sự bất hoạt của vị trí liên kết kháng-CD3 làm cho Protein Liên Kết 5 có hoạt tính tối thiểu, gợi ý rằng kháng-CD3 mang lại việc truyền tín hiệu hoạt hóa tế bào T sơ cấp.

Ví dụ 4: *Hoạt Tính In Vivo* Của Chất Ăn Khớp Tế Bào T

Ví dụ này mô tả các thí nghiệm xác định tính chất và hoạt tính của chất ăn khớp tế bào T chứa kháng-Her2 hoặc kháng-CD38 *in vivo*.

Thử Nghiệm In Vivo Bằng Cách Sử Dụng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Có Chứa Kháng-Her2

Nghiên cứu tăng dần liều lượng bằng cách sử dụng kháng thể đặc hiệu ba trong một Her2 x CD28 x CD3 được thực hiện ở động vật linh trưởng không phải là người (**các HÌNH 18A-18E**) như được mô tả trong Ví dụ 1. Cả ba miền liên kết trong Protein Liên Kết 1 có hoạt

tính chéo với CD3/CD28/HER2 ở khi. Nghiên cứu độ độc tăng dần liều lượng được đặt ra để đánh giá biên dạng độ độc tiềm năng của phân tử. Các mẫu máu được thu gom để tách huyết thanh và PBMC. Quần thể tế bào T tuần hoàn được nghiên cứu sau mỗi lần dùng liều lượng (các **HÌNH 18A & 18B**), cùng với sự hoạt hóa quần thể con tế bào T (CD69+) (các **HÌNH 18C & 18D**). Tỷ lệ phần trăm của tế bào T CD4 và CD8 trong hệ tuần hoàn được tăng lên ở sự tăng liều lượng thấp, nhưng thậm chí giảm đi ở sự tăng liều lượng cao. Sự hoạt hóa tế bào T CD4 và CD8 đáng kể chỉ chiếm ưu thế ở liều lượng 100 µg/kg, gợi ý rằng liều lượng có thể dung chịu tương đối cao. Hàm lượng trong huyết thanh của một vài xytokin cũng được đo. Sự giải phóng xytokin đáng kể chỉ quan sát được ở liều lượng cao nhất (100 µg/kg; **HÌNH 18E**).

Tiếp theo, tác dụng của kháng thể Protein Liên Kết 1 kháng-Her2 x CD28 x CD3 đặc hiệu ba trong một lên sự phát triển khối u ở mô hình chuột được làm cho giống người được thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 1 (các **HÌNH 19A-20H**). Các **HÌNH 19A & 19B** tóm tắt kết quả thu được bằng cách sử dụng mô hình chuột NSG được ghép tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người (hu-CD34) được cấy truyền với dòng ung thư vú Her2+ ở người BT474. Hoạt tính kháng-khối u đáng kể là rõ ràng ở tất cả các nhóm liều lượng. Hoạt tính kháng-khối u này phụ thuộc liều lượng, mà khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng ở 25 µg/kg. Không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể đáng kể ở nhóm được điều trị bất kỳ.

Nghiên cứu in vivo thứ hai sử dụng mô hình chuột NSG được hoàn nguyên PBMC ở người được cấy truyền với dòng ung thư vú Her2+ ở người BT474 cũng được thực hiện (các **HÌNH 20A-20H**). Quan sát thấy hoạt tính kháng-khối u đáng kể trong các nhóm liều lượng cao (100 và 500 µg/kg). Thấy có sự co khối u ở 40% con chuột trong nhóm 500 µg/kg. Hoạt tính kháng-khối u này phụ thuộc liều lượng. Hoạt tính kháng-khối u ở các nhóm được điều trị bằng liều lượng 100 và 500 µg/kg tốt hơn đáng kể so với nhóm được điều trị kháng-HER2 (từ 0,1 đến 10 mg/kg), chỉ ra hoạt tính kháng-khối u tốt hơn so với Protein Liên Kết 1. Không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể đáng kể ở nhóm được điều trị bất kỳ.

Thử Nghiệm In Vivo Bằng Cách Sử Dụng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Có Chứa Kháng-CD38

Nghiên cứu tăng dần liều lượng được tiến hành ở động vật linh trưởng không phải là người bằng cách sử dụng kháng thể kháng-CD38 x CD28 x CD3 đặc hiệu ba trong một (Protein Liên Kết 5) như được mô tả trong Ví dụ 1 (**các HÌNH 21A-21F**). Hai trong ba miền liên kết trong Protein Liên Kết 5 có hoạt tính chéo với CD3 và CD28 ở khỉ. Nghiên cứu độ độc tăng dần liều lượng được đặt ra để đánh giá biên dạng độ độc tiềm năng của phân tử. Các mẫu máu được thu gom để tách huyết thanh và PBMC. Quần thể tế bào T tuần hoàn được nghiên cứu sau mỗi lần dùng liều lượng (**các HÌNH 21A & 21B**, đồ thị cột), cùng với sự hoạt hóa quần thể con tế bào T (CD69+) (**các HÌNH 21A & 21B**, đồ thị đường). Tỷ lệ phần trăm của tế bào T CD4 và CD8 trong hệ tuần hoàn tăng lên ở sự tăng liều lượng thấp, nhưng thậm chí giảm đi ở sự tăng liều lượng cao. Sự hoạt hóa tế bào T CD4 và CD8 đáng kể chỉ chiếm ưu thế ở liều lượng 100 µg/kg, gợi ý rằng liều lượng có thể dung chịu tương đối cao. Hàm lượng trong huyết thanh của một vài xytokin cũng được đo. Sự giải phóng xytokin đáng kể chỉ quan sát được ở liều lượng cao nhất (100 µg/kg; **HÌNH 21C-21F**).

Hoạt tính *in vivo* của kháng thể đặc hiệu ba trong một kháng-CD38 x CD28 x CD3 được thử nghiệm tiếp theo ở chuột được làm cho giống người (**các HÌNH 22A-23D**) như được mô tả trong Ví dụ 1. **Các HÌNH 22A-22C** tóm tắt kết quả từ nghiên cứu dẫn đường xác định liều lượng bằng cách sử dụng mô hình chuột NSG được ghép tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người (hu-CD34) được cấy bằng dòng tế bào MM ở người RPMI-8226 được tải nạp bằng CD38 và PD-L1, được điều trị bằng Protein Liên Kết 5 ở các liều lượng 5, 50 và 100 µg/kg. Hoạt tính kháng-khối u đáng kể chỉ rõ ràng ở nhóm được điều trị bằng 5 µg/kg (**HÌNH 22A**). Quan sát thấy sự thâm nhiễm tế bào T CD8 ở con chuột được điều trị bằng Protein Liên Kết 5 (5 µg/kg) (**các HÌNH 22B & 22C**).

Nghiên cứu theo dõi trong cùng mô hình được thực hiện bằng cách sử dụng Protein Liên Kết 5 ở liều lượng từ 0,04-5 µg/kg (**các HÌNH 23A-23D**). Hoạt tính kháng-khối u đáng kể được thể hiện ở tất cả các nhóm được điều trị bằng Protein Liên Kết 5 (**HÌNH 23B**), mà khác biệt có ý nghĩa thống kê với đối chứng khi kết thúc nghiên cứu (**HÌNH 23C**). Không quan sát thấy sự giảm khối lượng cơ thể đáng kể ở nhóm được điều trị bất kỳ (**HÌNH 23A**). Sự giảm phụ thuộc liều lượng của các xytokin viêm trong huyết thanh IFN-γ, TNF-α và IL-2 bốn giờ sau liều thứ nhất được quan sát thấy ở chuột được điều trị bằng các nồng độ được chỉ ra của Protein Liên Kết 5 hoặc đối chứng PBS (**HÌNH 23D**), cho thấy sự hoạt hóa tế bào T hữu hiệu bởi Protein liên kết đặc hiệu ba trong một 5 *in vivo*.

Chuột NSG CD34+ được làm cho giống người (n=3) được tiêm trong tĩnh mạch bằng 100mcg/kg Ab đặc hiệu ba trong một (hình tam giác), Ab đặc hiệu kép (hình vuông), hoặc Ab đơn đặc hiệu (hình tròn). Sự hoạt hóa của tế bào T CD4+ hoặc CD8+ được đo ở 0 (trước khi tiêm), 1, 24, và 72 giờ sau khi tiêm Ab bằng cách xác định độ tăng trung bình theo % của CD69, sự giảm % của CD62L và/hoặc nồng độ của các xytokin viêm trong huyết tương ở mỗi thời điểm bằng công nghệ đa thành phần Luminex's xMAP. Kết quả hoạt hóa tế bào T của các kháng thể đặc hiệu ba trong một khác nhau được thể hiện trên các **HÌNH 24-26C**.

Sự hoạt hóa tế bào T in vivo toàn thân được nghiên cứu ở mô hình chuột NSG được ghép tế bào gốc tạo máu CD34+ ở người (hu-CD34) sau khi dùng Protein Liên Kết 5, kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD3/CD28 và kháng thể đối chứng IgG4 kháng-CD28 (**HÌNH 24**). 100 µg/kg của Protein Liên Kết 5 và kháng thể đối chứng được dùng cho 3 con chuột/nhóm. Các mẫu máu được thu gom ở trước, 1 giờ, 24 giờ và 72 giờ sau khi dùng. Huyết thanh chuột và tế bào T người được phân lập từ máu, và được bảo quản để phân tích hoạt hóa tế bào T và để đo hàm lượng xytokin trong. **Các HÌNH 24 & 25** cho thấy rằng cả tế bào T CD4 và CD8 ở người đều được hoạt hóa 1 giờ sau khi truyền kháng thể, mà quay trở về đường cơ sở vào 72 giờ. **Các HÌNH 26A-26C** thể hiện sự tăng lên của sự giải phóng IFN- γ , TNF- α và IL-2 trong huyết thanh ở cùng con chuột, mà được quan sát 1 giờ sau khi truyền, và quay trở lại đường cơ sở vào 24 giờ sau. Kết quả này chứng tỏ rằng cả Protein Liên Kết 5 và kháng thể đặc hiệu kép IgG4 kháng-CD3/CD28 đều hữu hiệu trong việc hoạt hóa tế bào T trong mô hình động vật nhất định, làm cho nó thích hợp cho nghiên cứu hiệu quả in vivo.

Ví dụ 5: Xác Định Đặc Điểm Của Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một Và Đặc Hiệu Kép-Hóa Trị Ba Được Định Hướng Xytokin

Ví dụ sau đây mô tả các thí nghiệm xác định độ ổn định, tính chất liên kết, và hoạt tính của protein liên kết đặc hiệu ba trong một và đặc hiệu kép-hóa trị ba mới mà nhắm đích các xytokin ở người.

Protein liên kết đặc hiệu ba trong một (*ví dụ*, mà liên kết với ba protein đích khác nhau; Protein Liên Kết 9-15), cũng như là protein liên kết đặc hiệu kép-hóa trị ba (*ví dụ*, mà liên kết với một kháng nguyên theo hóa trị hai trên một kháng nguyên theo hóa trị một; Protein Liên Kết 16-19), được thiết kế (Bảng C). Ngoại trừ Protein Liên Kết 11 trong đó miền không đổi

kappa được dùng trên cả CODV-LC và nhánh-Fab-LC, tất cả các Protein Liên Kết khác (9-10 và 12-19) được sản xuất với miền không đổi kappa trên CODV-LC và miền không đổi lambda trên nhánh-Fab-LC. Trình tự IgG1 được sử dụng làm khung Fc. Trong khi CODV-HC chứa đột biến ụ-RF (S354C, T366W; H435R và Y436F) nhánh-Fab-HC chứa đột biến lỗ (Y349C, T366S, L368A, Y407V).

Bảng C: tóm tắt protein liên kết đặc hiệu ba trong một/hóa trị ba định hướng vào kháng-IL-4/IL-13/TNF α

Kháng thể	Độ đặc hiệu	Cấu trúc	Định Dạng
Protein Liên Kết 9	(kháng-IL4 x kháng-IL13) x kháng-TNF α	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 10	(kháng-IL13 x kháng-IL4) x kháng-TNF α	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 11	(kháng-IL13 x kháng-IL4) x kháng-TNF α	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 12	(kháng-IL4 x kháng-TNF α) x kháng-IL13	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 13	(kháng-TNF α x kháng-IL4) x kháng-IL13	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 14	(kháng-IL13 x kháng-TNF α) x kháng-IL4	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một

Protein Liên Kết 15	(kháng-TNF α x kháng-IL13) x kháng-IL4	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu ba trong một
Protein Liên Kết 16	(kháng-IL13 x kháng-IL4) x kháng-IL13	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu kép hóa trị ba
Protein Liên Kết 17	(kháng-IL13 x kháng-IL4) x kháng-IL4	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu kép hóa trị ba
Protein Liên Kết 18	(kháng-IL4 x kháng-IL13) x kháng-IL13	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu kép hóa trị ba
Protein Liên Kết 19	(kháng-IL4 x kháng-IL13) x kháng-IL4	(CODV-Fab) x Fab-IgG1 Fc	Đặc hiệu kép hóa trị ba

Protein liên kết đặc hiệu ba trong một và đặc hiệu kép-hóa trị ba được sản xuất và được tinh chế như được mô tả ở trên (**HÌNH 27**).

Bảng D: Sự tinh chế SEC của Protein Liên Kết 16-19

Cấu trúc	Duy trì (ml)	Chiều cao đỉnh (mAU)	Diện tích (mAU*ml)	Sự kết tụ (%)	MW theo SEC (kDa)	Tính MW (kDa)
Protein Liên Kết 16	3,02	64,8	8,1	1,5	211	11
Protein Liên Kết 17	2,99	65,9	8,9	2,1	225	172

Protein Liên Kết 18	3,01	72,9	8,8	0,0	214	171
Protein Liên Kết 19	2,98	73,2	8,8	0,9	228	171

Để đánh giá độ ổn định của protein liên kết đặc hiệu ba trong một, điểm nóng chảy của chúng được đánh giá bằng DSF và được so sánh với độ ổn định nhiệt của kháng thể mẹ (Bảng E).

Bảng E: tóm tắt độ ổn định nhiệt theo DSF và tỉ lệ phần trăm monome từ sắc ký loại trừ kích thước điều chế đối với các protein liên kết đặc hiệu ba trong một khác nhau

Cấu trúc	T _m (°C)		Monome SEC điều chế (%)
IL4	70	81	100
IL13	67	78	92,5
TNF α	70	-	không xác định
Protein Liên Kết 9	63	-	92,2
Protein Liên Kết 10	62	-	85,7
Protein Liên Kết 11	63	70	65,7
Protein Liên Kết 12	59	70	87,3
Protein Liên Kết 13	59	70	94,5
Protein Liên Kết 14	56	69	92,4

Protein Liên Kết 15	58	66	92,2
IL13 x IL4	63	75	88,0
IL4 x IL13	64	-	không xác định

nd= không xác định

Để đánh giá ái lực liên kết của mọi miền liên kết kháng thể đơn lẻ trong định dạng đặc hiệu ba trong một, phân tích SPR đối với mỗi kháng nguyên đơn lẻ được thực hiện như được mô tả ở trên. Kết quả được tạo điểm chuẩn đối với ái lực của kháng thể mẹ (Bảng F, Bảng G, và Bảng H).

Bảng F: tóm tắt kết quả cộng hưởng plasmon bề mặt đối với IL-4 đối với các protein liên kết đặc hiệu ba trong một khác nhau

Cấu trúc	K_a [1/M*s]	K_d [1/s]	K_D [M]	R_{max}	Chi²
IL4	8,70E+07	1,57E-04	1,81E-12	24	0,24
IL13					
TNFα					
Protein Liên Kết 9	7,86E+07	3,80E-04	4,83E-12	26	0,309
Protein Liên Kết 10	1,88E+07	8,41E-05	4,47E-12	23	0,763
Protein Liên Kết 11	5,92E+07	2,39E-04	4,04E-12	20	0,198
Protein Liên Kết 12	6,02E+07	2,39E-04	3,97E-12	35	0,406

Protein Liên Kết 13	3,57E+07	1,81E-04	5,07E-12	30	0,257
Protein Liên Kết 14	8,96E+07	1,52E-04	1,69E-12	33	0,254
Protein Liên Kết 15	7,35E+07	1,23E-04	1,67E-12	31	0,547

Bảng G: tóm tắt kết quả cộng hưởng plasmon bề mặt đối với IL-13 đối với các protein liên kết đặc hiệu ba trong một khác nhau

Cấu trúc	K_a [1/M*s]	K_d [1/s]	K_D [M]	Rmax	Chi²
IL4					
IL13	2,44E+05	2,50E-05	1,03E-10	33	0,938
TNFα					
Protein Liên Kết 9	6,25E+05	9,27E-06	1,48E-11	22	0,176
Protein Liên Kết 10	7,16E+05	3,76E-05	5,25E-11	25	0,145
Protein Liên Kết 11	2,95E+05	4,28E-05	1,45E-10	16	0,372

Protein Liên Kết 12	4,17E+05	5,06E-05	1,21E-10	28	0,338
Protein Liên Kết 13	6,15E+05	7,58E-05	1,23E-10	23	0,186
Protein Liên Kết 14	6,93E+05	1,19E-04	1,72E-10	22	0,232
Protein Liên Kết 15	2,50E+05	5,61E-05	2,24E-10	30	0,631

Bảng H: tóm tắt kết quả cộng hưởng plasmon bề mặt đối với TNF α đối với các protein liên kết đặc hiệu ba trong một khác nhau

Cấu trúc	K_a [1/M*s]	K_d [1/s]	K_D [M]	R_{max}	Chi²
IL4					
IL13					
TNFα	1,78E+05	1,64E-04	9,22E-10	33	0,745
Protein Liên Kết 9	1,32E+05	3,20E-04	2,42E-9	23	0,213
Protein Liên Kết 10	1,40E+05	2,90E-04	2,07E-9	27	0,241

Protein Liên Kết 11	3,36E+05	1,82E-04	5,41E-10	28	0,539
Protein Liên Kết 12	4,49E+05	1,80E-04	4,00E-10	28	0,647
Protein Liên Kết 13	5,84E+05	1,96E-04	3,35E-10	27	0,529
Protein Liên Kết 14	5,29E+05	1,86E-04	3,52E-10	25	0,485
Protein Liên Kết 15	5,59E+05	1,84E-04	3,28E-10	27	0,409

Để đánh giá hoạt tính trung hòa của protein liên kết đặc hiệu ba trong một, thử nghiệm tế bào được thực hiện bằng cách sử dụng các bộ kit HEK Blue khác nhau (InvivoGen). Các xytokin được ủ trước với các nồng độ khác nhau của kháng thể kháng-xytokin trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong đĩa 96 giếng. Đối chứng bao gồm việc sử dụng chỉ xytokin hoặc chỉ kháng thể. 50.000 tế bào HEK Blue (tế bào HEK Blue TNF α /IL1 β (InvivoGen, Cat. # hkb-tnf11; tế bào HEK Blue STAT-6 (InvivoGen, Cat. # Hkb.stat6) được bổ sung vào hỗn hợp xytokin/kháng thể và được ủ trong thời gian 23 giờ ở nhiệt độ 37°C, CO₂ 5% trong thiết bị ủ. Chất phản ứng QuantiBlue được bổ sung vào mỗi giếng nuôi cấy và được ủ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 37°C. OD được đo ở 620 nm và IC₅₀ được tính bằng cách sử dụng BioStat Speed 2.0. Kết quả thử nghiệm tế bào báo cáo HEK Blue của các kháng thể đặc hiệu ba trong một khác nhau được thể hiện trong Bảng I và Bảng M.

Tiếp theo, giá trị IC₅₀ được tính đối với Protein Liên Kết 9-15 và được tạo điểm chuẩn đối với kháng thể mẹ đơn lẻ (Bảng I).

Bảng I: tóm tắt thử nghiệm báo cáo HEK Blue (Dữ liệu IC₅₀) đối với các protein liên kết đặc hiệu ba trong một khác nhau

Cấu trúc	IL4 IC ₅₀ (ng/mL)	IL13 IC ₅₀ (ng/mL)	TNF α IC ₅₀ (ng/mL)
IL4	2,14E+00 1,85E+00 1,82E+01	-	-
IL13	-	1,10E+02 8,83E+01 1,42E+01	-
TNF α	-	-	3,63E+00 5,78E+00 2,41E+00
Protein Liên Kết 9	4,51E+00	1,77E+02	3,95E+01
Protein Liên Kết 10	5,93E+00	4,68E+02	4,76E+01
Protein Liên Kết 11	6,96E+00	4,89E+02	2,65E+01
Protein Liên Kết 12	5,03E+00	1,83E+02	2,17E+01
Protein Liên Kết 13	1,38E+01	7,54E+01	2,26E+01

Protein Liên Kết 14	1,02E+01	1,20E+02	6,26E+00
Protein Liên Kết 15	1,30E+01	1,07E+02	2,38E+01

Độ ổn định nhiệt của protein liên kết đặc hiệu kép-hóa trị ba được đo bằng phép phân tích huỳnh quang quét vi sai (DSF; Bảng J).

Bảng J: tóm tắt độ ổn định nhiệt theo DSF đối với các protein liên kết hóa trị ba khác nhau

Cấu trúc	Tm1 (°C)	Tm2 (°C)
IL4	70	81
IL13	67	78
Protein Liên Kết 16	63	-
Protein Liên Kết 17	63	-
Protein Liên Kết 18	65	-
Protein Liên Kết 19	55	-

Ái lực liên kết và số lượng protein đích được liên kết bởi mỗi protein liên kết đặc hiệu kép-hóa trị ba được đo đối với IL-4 (Bảng K) và IL-13 ở người (Bảng K và Bảng L).

Bảng K: tóm tắt kết quả cộng hưởng plasmon bề mặt đối với IL-4 đối với các protein liên kết hóa trị ba khác nhau

Cấu trúc	Bắt giữ RU	Chất Phân Tích	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi2	kDa được liên kết	Số lượng IL được liên kết
IL4	116	IL4	8,70 E+07	1,57 E-04	24	1,81 E-12	0,240	15	1
Protein Liên Kết 16	218	IL4	4,77 E+07	2,80 E-04	20	5,88 E-12	0,172	17	1
Protein Liên Kết 17	218	IL4	3,16 E+08	7,60 E-04	43	2,40 E-12	0,278	35	2
Protein Liên Kết 18	215	IL4	3,52 E+07	3,59 E-04	22	1,02 E-12	0,408	18	1
Protein Liên Kết 19	226	IL4	8,27 E+07	3,85 E-04	43	4,65 E-12	0,486	34	2

Bảng L: tóm tắt kết quả cộng hưởng plasmon bề mặt đối với IL-13 đối với các protein liên kết hóa trị ba khác nhau

Cấu trúc	Bắt giữ RU	Chất Phân Tích	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	Rmax (RU)	KD (M)	Chi2	kDa được liên kết	Số lượng IL được liên kết
IL13	201	IL13	8,95 E+05	5,47 E-05	37	6,11 E-11	0,211	14	1
Protein Liên Kết 16	226	IL13	7,17 E+05	4,54 E-05	35	6,34 E-11	0,132	26	2

Protein Liên Kết 17	235	IL13	5,92 E+05	5,70 E-05	15	9,64 E-11	0,128	11	1
Protein Liên Kết 18	231	IL13	1,00 E+06	3,54 E-05	35	3,53 E-11	0,166	28	2
Protein Liên Kết 19	282	IL13	1,91 E+06	3,81 E-05	18	2,00 E-11	0,265	14	1

Cuối cùng, giá trị IC_{50} được tính đối với Protein Liên Kết 16-19 (Bảng M).

Bảng M: tóm tắt thử nghiệm báo cáo HEK Blue (Dữ liệu IC_{50}) đối với các protein liên kết hóa trị ba khác nhau

Cấu trúc	IL4 (ng/mL)	IL13 (ng/mL)
IL4	6,07E+00	-
IL13	-	1,12E+03
Protein Liên Kết 16	1,30E+01	1,24E+03
Protein Liên Kết 17	8,62E+00	9,30E+03
Protein Liên Kết 18	1,46E+01	1,10E+03
Protein Liên Kết 19	5,73E+00	6,93E+03

Ví dụ 6: Tối Ưu Hóa Định Dạng Protein Liên Kết Đặc Hiệu Ba Trong Một

Vấn đề đối với nhiều định dạng protein liên kết heterodime hiện nay (*ví dụ*, kháng thể đặc hiệu kép và biến thể của chúng) là có thể khó tinh chế chỉ các loại heterodime mong muốn mà không bao gồm loại homodime nào. Do đó, quy trình để tinh chế hiệu quả protein liên kết heterodime mong muốn rất được quan tâm, *ví dụ*, để sản xuất trên quy mô công nghiệp.

Như được mô tả trong bản mô tả này, protein liên kết theo sáng chế có thể bao gồm một vài dấu hiệu tùy chọn, bao gồm nhưng không giới hạn ở đột biến ụ và đột biến lỗ (*ví dụ*, để thúc đẩy sự tạo thành heterodime phù hợp) và đột biến để cải thiện sự tinh chế. Ngoài ra, các protein liên kết này bao gồm hai chuỗi nhẹ, dẫn đến bốn cấu hình có thể có: hai chuỗi nhẹ kappa, hai chuỗi nhẹ lambda, chuỗi nhẹ kappa trên nhánh có các miền biến đổi kép ("nhánh CODV") và chuỗi nhẹ lambda trên nhánh kháng thể truyền thống ("nhánh Fab"), và chuỗi nhẹ lambda trên nhánh CODV và chuỗi nhẹ kappa trên nhánh Fab.

Do đó, các thí nghiệm được thực hiện để xác định quy trình mà cho phép tinh chế hiệu quả protein liên kết mong muốn được quan tâm. Biến thể protein liên kết cũng được thử nghiệm về hiệu quả của chúng đối với sự tinh chế.

HÌNH 28A thể hiện sơ đồ của protein liên kết *ví dụ* theo sáng chế, cho thấy các cải thay đổi mà dẫn đến cấu hình duy nhất. Các thí nghiệm này thử nghiệm tác dụng của việc thay thế: chuỗi nhẹ kappa và chuỗi nhẹ lambda (*ví dụ*, hai kappa, hai lambda, kappa trên nhánh CODV và lambda trên nhánh Fab, và lambda trên nhánh CODV và kappa trên nhánh Fab), đột biến ụ và đột biến lỗ (*ví dụ*, đột biến ụ trên nhánh CODV và đột biến lỗ trên nhánh Fab, hoặc đột biến lỗ trên nhánh CODV và đột biến ụ trên nhánh Fab), và đột biến H435R/Y436F ("đột biến RF," *ví dụ*, đột biến RF trên nhánh CODV hoặc nhánh Fab, hoặc không có đột biến RF). Tổng số 18 biến thể khác nhau được thử nghiệm, như thể hiện trên **HÌNH 28B**. Đối với các thí nghiệm này, nhánh CODV có vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu đối với TNFa (*tức là*, các trình tự VH và VL lần lượt có SEQ ID NO:168 và 169) và IL4 (*tức là*, các trình tự VH và VL lần lượt có SEQ ID NO:170 và 171), trong khi đó nhánh Fab có vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu đối với IL13 (*tức là*, các trình tự VH và VL lần lượt có SEQ ID NO:172 và 173). S354C và T366W được dùng cho đột biến ụ, và Y349C, T366S, L368A, và Y407V được dùng cho đột biến lỗ.

Các bước xử lý khác nhau được thử nghiệm về khả năng để theo dõi sự bắt cặp chính xác của nhánh CODV và nhánh Fab (*ví dụ*, như trái ngược với các homodimer CODV hoặc Fab), cũng như là sự bắt cặp chuỗi nặng-chuỗi nhẹ đúng (*ví dụ*, như trái ngược với sự bắt cặp giữa chuỗi nhẹ nhánh Fab và chuỗi nặng nhánh CODV, hoặc giữa chuỗi nặng nhánh Fab và chuỗi nhẹ nhánh CODV). Sắc ký loại trừ kích thước phân tích (SEC) được phát hiện là không hiệu quả trong việc phân biệt sự bắt cặp chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đúng; protein liên kết với chuỗi nhẹ nhánh Fab bắt cặp nhầm với chuỗi nặng CODV và protein liên kết homodimer với hai nhánh Fab được phát hiện là đồng rửa giải với protein liên kết đặc hiệu ba trong một mong muốn. Tuy nhiên, sắc ký tương tác kỵ nước phân tích (HIC) được phát hiện là phân giải protein liên kết đặc hiệu ba trong một mong muốn từ protein liên kết với chuỗi nhẹ nhánh Fab bắt cặp nhầm với chuỗi nặng CODV và protein liên kết homodimer với hai nhánh Fab (**HÌNH 29**).

18 Cấu hình protein liên kết thể hiện trên **HÌNH 28B** được tinh chế bằng sắc ký ái lực protein A, sau đó là sự tinh chế KappaSelect (GE Healthcare). Các loại được theo dõi bằng sắc ký HIC. Một cấu hình protein liên kết được tinh chế hiệu quả mà không bao gồm các loại ghép đôi không phù hợp: chuỗi nhẹ lambda đối với nhánh CODV, chuỗi nhẹ kappa đối với nhánh Fab, đột biến ụ trên nhánh CODV, đột biến lỗ trên nhánh Fab, và đột biến RF trên nhánh Fab. Sắc ký HIC (**HÌNH 30A**), SDS-PAGE (**HÌNH 30B**), và phân tích khối lượng nguyên vẹn chứng tỏ rằng các loại đơn lẻ tương ứng với protein liên kết đặc hiệu ba trong một mong muốn được tinh chế.

Kết quả này xác định cấu hình protein liên kết mà cho phép sự tinh chế hiệu quả hơn của protein liên kết được quan tâm ra khỏi các loại ghép đôi không phù hợp. Ngoài ra, quy trình tinh chế của Protein A sau đó là các bước tinh chế KappaSelect được thể hiện để tạo ra sự tách hiệu quả của protein liên kết được quan tâm ra khỏi các loại ghép đôi không phù hợp.

Mặc dù sáng chế bao gồm các phương án khác nhau, cần hiểu rằng các thay đổi và cải biến sẽ xảy ra đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Do đó, nó được dự định là các yêu cầu bảo hộ kèm theo bao hàm tất cả các sự thay đổi tương đương này mà nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, các đề mục từng phần được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích tổ chức và không được hiểu là làm giới hạn đối tượng được mô tả.

Mỗi phương án được mô tả ở đây có thể được kết hợp với phương án hoặc các phương án khác bất kỳ trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng về điều ngược lại. Cụ thể là, dấu hiệu hoặc phương

án bất kỳ được chỉ ra dưới dạng được ưu tiên hoặc có lợi có thể được kết hợp với dấu hiệu hoặc các dấu hiệu hoặc phương án hoặc các phương án khác bất kỳ được chỉ ra dưới dạng được ưu tiên hoặc có lợi, trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng về điều ngược lại.

Tất cả các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong đơn này được kết hợp rõ ràng để tham khảo.

Các trình tự

Bảng 1: Các SEQ ID NO chuỗi nặng và chuỗi nhẹ đối với các protein liên kết 1-21 và các kháng nguyên đích mà các protein liên kết này được định hướng vào đó.

Protein Liên Kết #	SEQ ID NO được bao gồm	Được định hướng vào:
1	1, 2, 3, 4	Her2 x (CD28 x CD3)
2	1, 2, 9, 10	Her2 x (CD28 x CD3)
3	13, 14, 3, 4	CD19 x (CD28 x CD3)
4	13, 14, 9, 10	CD19 x (CD28 x CD3)
5	17, 18, 3, 4	CD38 x (CD28 x CD3)
6	17, 18, 9, 10	CD38 x (CD28 x CD3)
7	21, 22, 3, 4	LAMP1 x (CD28 x CD3)
8	21, 22, 9, 10	LAMP1 x (CD28 x CD3)
9	60, 61, 62, 63	TNFa x (IL4 x IL13)
10	60, 61, 68, 69	TNFa x (IL13 x IL4)
11	60, 71, 68, 69	TNFa x (IL13 x IL4)
12	73, 74, 75, 76	IL13 x (IL4 x TNFa)
13	73, 74, 81, 82	IL13 x (TNFa x IL4)
14	85, 86, 87, 88	IL4 x (IL13 x TNFa)
15	85, 86, 93, 94	IL4 x (TNFa x IL13)
16	73, 74, 68, 69	IL13 x (IL13 x IL4)
17	85, 86, 68, 69	IL4 x (IL13 x IL4)

18	73, 74, 62, 63	IL13 x (IL4 x IL13)
19	85, 86, 62, 63	IL4 x (IL4 x IL13)
20	114, 115, 3, 4	CD20 x (CD28 x CD3)
21	114, 115, 9, 10	CD20 x (CD28 x CD3)

Bảng 2: Các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của protein liên kết định hướng đặc hiệu vào Her2, CD3, CD28, CD19 và/hoặc CD20. Trình tự CDR được in đậm và in nghiêng.

Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 1		
Chuỗi nặng A (Kháng-Her2-H _U)	Kháng-Her2-H_U: Evqlvesggglvqpqgsrlscaas <i>gfnikdty</i> ihwvrqapgkglewvar <i>iyptngytry</i> adsvkgrftisadtskntaylqmnsraedtavyycs <i>rwgg</i> <i>dgfyamdy</i> wgqgtltvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnv dhkpsntkvdkrveskygppcppeflggpsvflfppkpkdtlmis rtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvv svltvlhqdwlngkeykckvsnkgpssiectiskakgqprepvytlpp cqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvl dsd gsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 1
Chuỗi nhẹ A (Kháng-Her2-L)	Kháng-Her2-L: Diqmtqspsslsasvgdrvtitcras <i>qdvnta</i> vawyqqkpgkapkliys <i>as</i> flysgvpsrfsgrsgtdftltisslqpedfatyy <i>cqqhytpp</i> tfgggkv eikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdsdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtk sfnrgec	SEQ ID NO: 2

Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgyftsyihwvrqapggglewi gsiypggnvntnyaqkfqgratltvdsistaymelsrlrsddtavyyctrshy gldwnfdvwgkggtvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftfk awmhwwrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskn tlylqmnsraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtltvssrtastkgpsv fplapcsrstsestaalgclvkdypvptvswngaltsgvhtfpavlqssg lylssvvtvpssslgtkytcnvdhkpstnkvdkrveskygppcpcpa peflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvdvsqedpevqfnwyvd gvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglp ssiektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiave wesngqpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmh ealhnhytqkslsislsgk	SEQ ID NO: 3
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycgqgtqypftf gsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwln wyqqkpgkapklliykasnlhtgvpsrfsgsgsgtdftltisslqpediaty ycqggqtypyftfgggtkleiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvv cllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslstltlskad yekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 4
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 1		
Chuỗi nặng A (Kháng- Her2- H_U:)	Kháng-Her2-H_U: gaagtgcagctgggtggaatctggcggcggactgggtgcagcctggcggatct ctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaacatcaaggacacctacatcc actgggtgcgccaggccccctggcaagggactggaatgggtggccagaatc taccacaccaacggctacaccagatacgccgacagcgtgaagggccggtt caccatcagcggcagaccagcaagaacaccgcctacctgcagatgaaca gcctgcgggcccaggacaccgccgtgtactactgtagtagatggggaggc	SEQ ID NO: 5

	gacggcttctacgcatggactattggggccagggcaccctcgtgaccgtgt ctagtgcgtcgaccaagggcccatcggtgttccctctggcccctgcagcag aagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactacttt cccagagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtg cacacctttccagcgtgtccagagcagcggcctgtactctctgagcagcg tcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacg tggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaag tacggccctccctgcctccttggccagcccctgaattctgggcggaccctc cgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacc cccgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtcccaggaagatcccaggtg cagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaag cccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgtgacc gtgtgcaccaggactggctgaacggcgaagagtacaagtgaagggtgtcc aacaagggcctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaaggg ccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgcaggaagagat gaccaagaaccaggtgtccctgtgggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagc gacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaa gaccacccccctgtgtgtgacagcgacggctcattcttctgtactccaage tgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtcc gtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgt ccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- Her2-L:)	Kháng-Her2- L:gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtagagccagccaggacgtgaacaccgcccgt ggcctggtatcagcagaagcctggcaaggcccccaagctgctgatctacag cgccagcttctgtacagcggcgtgccagcagattcagcgggaagcagaa gcggcaccgacttcacctgaccatcagctccctgcagcccaggacttcg ccacctactactgccagcagcactacaccacccccccacatttgccagg gcaccaaggtggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcattt cccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcct gctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgggaaggtggacaa	SEQ ID NO: 6

	cgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacag caaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccg actacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggcctgt ctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ:)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3- H_Lỗ: caggtgcagctggtgcagctctggcgccgaggtcgtgaaacctgg cgctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctact acatccactgggtgcgccaggccccctggacagggactggaatggatcggc agcatctaccccggaacgtgaacaccaactacgccagaagtccagggc agagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactg agccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcaccgggtccca ctacggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgac agtgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcgccggagtgggtgca gcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcacctcac caaggcctggatgcactgggtgcgccaggccccctggaaagcagctggaat gggtggcccatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgcc gacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaaca ccctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgtact actgtcggggcgtgtactatgccctgagcccccttcgattactggggccaggg aaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgccagcacaaggggcccatcggt gttccctctggcccccttcgagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctg ggctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaact ctggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagca gcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgg gcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaag gtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcctccttggccag ccccgaatttctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaaagcccaag gacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtggat gtgtcccaggaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtg	SEQ ID NO: 7

204

	cccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagt gt	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 2		
Chuỗi nặng A (Kháng- Her2- H_Ụ)	Kháng-Her2-H_Ụ: Evqlvesggglvqpggsrlscaas <i>gfnikdty</i> ihwvrqapgkglewvar <i>iyptngytry</i> adsvkgrftisadtskntaylqmnsraedtavyycs <i>rwgg</i> <i>dgfyamdy</i> wgqgtltvssastkgpsvflapcsrstsestaalgclvkdy fpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgktytcnv dhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmis rtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktpreeqfnstyrvv svltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlpp cqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsd gsfflyskltvdksrwqegnfvscsvmhealhnhytqkslslslgk	SEQ ID NO: 1
Chuỗi nhẹ A (Kháng- Her2-L)	Kháng-Her2-L: Diqmtqspsslsasvgdrvtiteras <i>qdvnta</i> vawyqqkpgkapklliys <i>asflysgvpsrfsgsrsgtdftltisslqpedfatyyccqghytpptf</i> gggkvtv eikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdnalq sgnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekkhkvyacevthqglsspvtk sfnrgec	SEQ ID NO: 2
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgv iwagggtynpnlksrktiskdtsknqvslkssvtaadtavyycardkgy syyysmdywgqgtvtvsssqvqlvesgggvvqpgsrslscaasgftfk awmhwwvrqapgkqlewvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskn tlylqmnsraedtavyycrgvyyspfdywgqgtltvssrtastkgps vfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqss glyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcp apeflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyv	SEQ ID NO: 9

	dgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkg pssiektiskakgqprepqvctlpssqeemtknqvslscavkgfypsdi vewesngqpennykttpvldsdsfflvskltvdksrwqegnvfscsv mhealhnhytqkslsislk	
Chuỗi nhe B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplsivtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycgqgtqypft fgsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtsl mqwyqqkpgqppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpeand vanyycqqsrvpytfgqgtkleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgt asvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 10
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 2		
Chuỗi nặng A (Kháng- Her2- H_Ụ:)	Kháng-Her2-H_Ụ: gaagtgcagctggtggaatctggcggcggactggtgcagcctggcggatct ctgagactgagctgtgccgccagcggctcaacatcaaggacacacacaccc actgggtgcgccaggccctggcaagggactggaatgggtggccagaatct accccccaacggctacaccagatacgccgacagcgtgaagggccggttc accatcagcggccgacaccagcaagaacaccgcctacatgcagatgaacag cctgcggggccgaggacaccgcccgtgtactactgtagtagatggggaggcga cggcttctacgccatggactattggggccagggcaccctcgtgaccgtgtcta gtgcgtcgaccaagggcccatcggtgtccctctggcccctgcagcagaag caccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctcgtgaaggactactttccc gagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcac acctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgt gacagtgcacagcagcagcctgggcaccaagacacacacacacacacacacac ccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacg gccctccctgccctccttgcacagcccctgaatttctggggcggaccctccgtg ttctgttccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccg	SEQ ID NO: 5

207

(Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ:)	acggcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctg ggcgtgatctgggctggcggaggcaccaactacaaccccagcctgaagtcc agaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagct gagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccaggggcaccaccg tgaccgtgtcatcctctcaggtgcagctgggtggaatctggcggcgagtggt gcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgagcggcttcacett caccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctgg aatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacg ccgacagcgtgaaggggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaac accctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccaggacaccgccgtgtac tactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccctcgattactggggccaggg aaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaaggggccatcgggtg ttcctctggccccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgg gctgcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactct ggcgtctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagc ggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggc accaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtg gacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttggccagccc ctgaatttctgggcggaccctccgtgttctgttcccccaaagcccaaggac accctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtgggtggatgtgt cccaggaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaag tgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttaacagcacctac cgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaa gagtacaagtgaaggtgtccaacaaggcctgccagctccatcgagaaa accatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctg cccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgcc gtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggc cagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacgg ctatttctcctgggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaa	
---	--	--

	ggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactaca ccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28- Lgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggaca gcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctgggtgcacaacaacg ccaacacctacctgagctggatatctgcagaagcccggccagagccccagt ccctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagagattctcc ggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagcc gaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtaccccttcacett tggcagcggcaccaagggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccc gacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctctggacaga gggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgacca gcctgatgcagtggatatcagcagaagcccggccagcccccaagctgctga ttttcgccgccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccggcag cggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccggtggaagccaacga cgtggccaactactactgccagcagagccggaagggtgccctacacctttggc cagggcaccaagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggc cgctcccagcgtgttcattctccacctagcgcagcagcagctgaagtccggc acagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagt gcagtggaaagggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagc gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccct gacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgcgaag tgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcg agtgt	SEQ ID NO: 12
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 3		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD19(B3 4)-H_Ụ)	Kháng-CD19(B34)-H_Ụ: Qvqlvqsgaevkkpgssvkvskasgyafssywmnwvrqapgggle wigqiwpdgdtnynqfkgratltadeststaymelsslrstedavyyc rretttvgyyyamdywgqgttvvssastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswnsaltsgvhtfpavqlqssglyslssvvtvpssslgt	SEQ ID NO: 13

	ktytcnvdhkpstnkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkp kdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqf nstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprep qvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsisl gk	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD19(B3 4)-L)	Kháng-CD19(B34)-L: Dlvltqspaslavspgqratitckasqsvdydgdsylnwyqqkpgqppkl liydasnlvsgvparfsgsgsgtdfilitnpveandtanyycqqstedpwtf gggtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdskdstyslstltskadyekhkvyacevthqgl sspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 14
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyyihwvrqapggglewig siyppgnvntnyaqkfqgratltvdtstistaymelsrlrsddtavyyctrshyg ldwnfdvwwgkgtvtvsssqvqlvesgggvqpgrsrlscaasgftfka wmhwvrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntl ylqmnsraedtavyycrgvyyspfdywgqgtltvtsrtastkqpsvf plapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpstnkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennyktppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 3
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplslsvtpgqpasickssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgvyycgqgtqypftf gsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqasqniyvwln	SEQ ID NO: 4

Kháng- CD28-L)	wyqqkpgkapklliy <i>kas</i> nlhtgvpsrfsfsgsgsgtdftltisslqpediatyy <i>cqqgqtypytf</i> gqgkcleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgrtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 3		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD19(B3 4)-H _U)	Kháng-CD19(B34)-H_U: caggtgcagctggtgcagagcggcgccgaagtgaagaagcctggcagca gcgtgaaggtgagctgaaggccagcggctatgccttcagcagctactggat gaactgggtgaggcaggcacctggccagggcctggagtggataggccaaa tatggcctggcgatggcgacaccaactacaaccagaagttcaagggcagag cgaccttgaccgccgacgagagcaccagcaccgcgtacatggagctgagc agcctgaggagcggaggacaccgccgtgtactattgcgccagaaggagac caccaccgtgggcaggtactactacgccatggactactggggccagggaac caccgtgaccgtgagcagcgcctcgaccaagggcccatcgggtgtccctctg gccccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctct gacaagcggcggtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaagac ctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagc gggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtggtggtgatgtgtcccagg aagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcaca cgccaagaccaagcccagagaggaacagttaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtaca agtgaagggtgtccaacaaggcctgccagctccatcgagaaaaccatca gcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctt gccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaag gcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccc agaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgcggctcattctt	SEQ ID NO: 15

	cctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaag tccctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD19(B3 4)-L)	Kháng-CD19(B34)- L: gacctcgtgctgaccagagccctgcgagcctggctgtgagccctggcc agagagccaccatcacctgcaaagccagccagagcgtggactacgacggc gacagctacctcaactggtaccagcagaagcctggccagcccccaagctg ctgatttacgatgccagcaacctggtgagcggcgtgcctgctagattcagcg gctccggcagcggcaccgacttcacctgaccatcaaccccgaggaggcca acgacaccgccaactactactgccagcagagcacggaggaccctggacc ttcgccagggcacaaagctggagatcaagcgtacggtggccgctcccagc gtgttcacattcccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgaag gtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 16
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3- H_Lỗ: caggtgcagctggtgcagcttggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaaggtgtcttgcaaggccagcggctacacctttaccagctacta catccactgggtgcgccagggccctggacagggactggaatggatcggca gcatctaccccggaacgtgaacaccaactacgccagaagtccagggca gagccacctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactga gccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccgggtccact acggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacag tgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcgggcggagtgggtgcagc ctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcacaa ggcctggatgcactgggtgcgccagggccctggaaagcagctggaatggg tgggccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgaca	SEQ ID NO: 7

	gcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctg tacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgtactactgtc ggggcgtgtactatgccctgagcccttcgattactggggccagggaaccct cgtgaccgtgtctagtcggaccgccagcacaaggcccatcggtgttccct ctggcccttgagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgc ctcgtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgc tctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcgccctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaag acctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaagggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttcccagcccctgaatt tctggggcgaccctccgtgttctgttccccaaaagcccaaggacaccctg atgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtgggtggatgtgtcccag gaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggt gggtgccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgaagggtgtccaacaaggccctgccagctccatcgagaaaacat cagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacctgcccc ctagccaggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgagctgtgccgtga aaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcat tcttctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggca acgtgttcagctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacacca gaagtcctgtctctgtccctgggcaag			
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3	x	Kháng-CD28-	SEQ ID NO: 8
	Lgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggaca gcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacg ccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagt ccctgatctacaagggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagagattctcc ggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagcc gaggacgtggcggtgtactattgtggccagggcacccagtagcccttcacctt tggcagcggcaccaagggtggaatcaagggccagcccaaggccgcccc			

	gacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcga cagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaac tggtatcagcagaagcccggaaggcccccaagctgtgatctacaaggcc agcaacctgcacaccggcgtgccagcagattttctggcagcggctccggc accgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacct actactgccagcagggccagacctaccctacacctttggccagggcacca agctggaaatcaagaccaaggggccccagccgtacggtggccgctccagc gtgttcattctccacctagcgcagcagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgaag gtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttaaccggggcgagtg	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 4		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD19(B3 4)-H₂O)	Kháng-CD19(B34)-H₂O: Qvqlvqsgaevkkgpssvkvscasgyafssywmnwvrqapgggle wigqiwpdgdtnynqfkgratltadeststaymelsslrstedavyyc rretttvgryyyamdywgqgtttvssastkgpsvfplapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgt ktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkp kdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqf nstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprep qvytlppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsisl gk	SEQ ID NO: 13
Chuỗi nhẹ A	Kháng-CD19(B34)-L: Dlvtqspaslavspgqrattckasqsvdydgsylnwyqqkpgppkl liydasnlvsgvparfsgsgsgtdfltinpveandtanyycqqstedpwtf	SEQ ID NO: 14

(Kháng- CD19(B3 4)-L)	gggtkleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwk vdnalqsgnsqesvteqdsdstyslstltskadyekhkvyacevthqgl sspvtksfnrgec	
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgv iwagggtynpslksrktiskdtsknqvsllssvtaadtavyycardkgy syyysmdywgqgtvtvsssqqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftfk awmhwwrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyadsvkgrftisrddskn tlylqmnsraedtavyycrgvyvyspfdywgqgtltvssrtastkgpsv fplapcsrstsstaalgclvkdypvptvswngaltsgvhtfpavlqssg lylssvvtvpssslgtkytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 9
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycgqgtqypftf gsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtsl mqwyqqkpgqppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpveand vanyycqqsrvpytfgggtkleiktgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgt asvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslstltsk adyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 10
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 4		
Chuỗi nặng A	Kháng-CD19(B34)-H_U: caggtgcagctggtgcagagcggcgccgaagtgaagaagcctggcagca gcgtgaaggtgagctgcaaggccagcggtatgccttcagcagctactggat gaactgggtgaggcaggcacctggccagggcctggagtggataggccaaa	SEQ ID NO: 15

(Kháng- CD19(B3 4)-H_U)	tatggcctggcgatggcgacaccaactacaaccagaagttcaagggcagag cgaccttgaccgccgacgagagcaccagcaccgctacatggagctgagc agcctgaggagcgaggacaccgcccgtgtactattgcgccagaagggagac caccaccgtgggcaggtactactacgccatggactactggggccagggaac caccgtgaccgtgagcagcgcctcgaccaagggcccatcggtgttccctctg gccccttgacgagaagcaccagcgaatctacagccgcccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctct gacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaagac ctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagc gggtggaatctaagtacggccctccctgcctccttggccagcccctgaattt ctggggcgaccctccgtgttctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtccagg aagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaa cgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgg tgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtaca agtgaagggtgtccaacaaggccctgccagctccatcgagaaaaccatca gcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgccccctt gccaggaagagatgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgtctcgtgaaag gcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagccccg agaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattctt cctgtactccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgt gttcagctgtccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaag tcctgtctctgtccctgggcaag	SEQ ID NO: 16
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD19(B3 4)-L)	Kháng-CD19(B34)- L:gacctcgtgctgaccagagccctgcgagcctggctgtgagccctggcc agagagccaccatcacctgcaaagccagccagagcgtggactacgacggc gacagctacctcaactggtaccagcagaagcctggccagcccccaagctg ctgatttacgatgccagaacctggtgagcggcgtgcctgctagattcagcg gctccggcagcggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccgtggaggcca acgacaccgccaactactactgccagcagagcacggaggaccctggacc	SEQ ID NO: 16

	ttcgccagggcacaaagctggagatcaagcgtacggtggccgctcccagc gtgttcatttcccacttagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaag gtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagc aaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ:)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3- H_Lỗ:caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagacctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacg gcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggc gtgatctgggtggcgaggcaccaactacaacccagcctgaagtccaga aagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagtgag cagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagacaagg gctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtga ccgtgtcatcctctcaggtgcagctgggtggaatctggcggcgagtggtgca gcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcacctcacc aaggcctggatgcactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatg gggtggcccgatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccg acagcgtgaaggcggttcacctcagccgggacgacagcaagaacacc ctgtacctgcagatgaacagcctgcggggcgaggacaccgccgtgtactact gtcggggcggtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaa cctcgtgaccgtgtctagtcggaccgttcgaccaagggcccatcggtgtcc ctctggcccccttcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggct gcctcgtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gctctgacaagcggcgtgcacaccttcagccgtgtcctcagagcagcggc ctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggaca agcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcagcccctga	SEQ ID NO: 11

218

	gtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacct gacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaag tgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcgtcaaccggggcg agtgt	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 5		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD38- H_U)	Kháng-CD38-H_U: Qvqlvqsgaevakpgtsvklscasgytftdywmqwwkqrpqglew igtiypgdgdtgyaqkfqgkatltadkssktvymhlsslasedsavyycar gdyysnsldywgqgtsvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytc nvdhkpsntkvdkrveskygppcppepapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr vvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 17
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD38-L)	Kháng-CD38-L: Divmtqshlsmstslgdpvsitckasqdvstvvawyqqkpgqsprliys asyryigvpdrftgsgagtdfttissvqaedlavycqqhysppytfggt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekkhkvyacevthqglsspv tksfnrgec	SEQ ID NO: 18
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscasgytftsyihwvrqapqglewig siypggnvntnyaqkfqgratltvdtstistaymelsrlrsddtavyyctrshyg ldwnfdvbwgkgtvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrscasgftfka wmhwvrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyadsvkgrftisrddskntl ylqmnsraedtavyycrgvyvyspfdywgqgtltvssrtastkgpsvf plapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcppepap	SEQ ID NO: 3

	eflggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttpvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplsivtpgqpasisckss <i>qslvhnnantyl</i> swylqkpgqspq sliy <i>kvs</i> nrfsrgypdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyyyc <i>gqgtqyp</i> ftf gsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqas <i>qniyvw</i> ln wyqqkpgkapklliy <i>kas</i> nlhtgvpsrfsrgsgsgtdftltisslqpediatyy <i>cqqgqtypy</i> ftfgqgkileiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 4
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 5		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD38- H_Ụ)	Kháng-CD38-H_Ụ: caggtgcagctgggtgcagtctggcgccgaagtggccaagcctggcacaag cgtgaagctgagctgcaagggcagcggctacaccttcaccgactactggat gcagtgggtcaagcagaggccaggccaggcctggaatggatcggcaca atctatcccggcgacggcgataccggctacgcccagaagtctcagggcaag gccaccctgaccgcccagacaagagcagcaagaccgtgtacatgcacctgag cagcctggccagcagggacagcgccgtgtactattgcgccagaggcgact actacggcagcaacagcctggactattggggccagggcaccagcgtgaca gtgtctagtgcgtcgaccaaggggcccatcggtgttcctctggccccttgag cagaagcaccagcgaatctacagccgcctgggctgcctcgtgaaggacta ctttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggc gtgcacacctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagca gcgtcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaagcccagcaaacaccaaggtggacaagcgggtggaatct aagtagcgccctccctgccctccttgcccagcccctgaattctggggcgacc	SEQ ID NO: 19

221

(Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	cgctctgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctact acatccactgggtgcccagggccctggacagggactggaatggatcggc agcatctaccccggaacgtgaacaccaactacgcccagaagtccagggc agagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactg agccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccgggtcca ctacggcctggattggaacttcgacgtgtggggaagggcaccaccgtgac agtgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtggtgca gcctggcagaagcctgagactgagctgtgccccagcggcttcaccttac caaggcctggatgactgggtgcccagggccctggaaagcagctggaat gggtggcccgatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgcc gacagcgtgaagggccggttcacatcagccgggacgacagcaagaaca ccctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccaggacaccgccgtgtact actgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccaggg aaccctcgtgaccgtgtctagtcggaccgccagcacaagggcccatcgg gttccctctggccccttcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctg ggctgcctcgtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactc tggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgtcctcagagcag cggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtcccagcagcagcctggg caccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttcccagcc cctgaatttctgggcccaccctccgtgttctgttcccccaagcccagga caccctgatgatcagccggacccccgaagtacactgcgtggtggtgatgt gtcccaggaagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacct accgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctgcccagctccatcgaga aaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgt gccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccagagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcga cggtcatttctcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag	
--	--	--

	gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccact acaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28- Lgacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggac agcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaac gccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccag tccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagagattctc cggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaag ccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagtagcccttcac ctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccc ccgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctga actggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaagg ccagcaacctgcacaccggcgtgcccagcagattttctggcagcggctccg gcaccgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccac ctactactgccagcagggccagacctaccctacacctttggccagggcacc aagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggccgctcccag cgtgttcatcttcccacctagcagcagcagctgaagtccggcacagcctct gtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgga aggtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccga gcaggacagcaaggactccacctacgcctgagcagcaccctgacactga gcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccac cagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 8
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 6		
Chuỗi nặng A	Kháng-CD38-H_Ụ: qvqlvqsgaevakpgtsvklscasgytftdywmqvwkqrpqglewi gtiypgdgdtyaqkfqgkatltadkssktvymhlsslasedsavyycarg dyygsnslwywgqgtsvtvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkd	SEQ ID NO: 17

(Kháng- CD38- H_U)	yfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssslgktytcn vdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrv vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvylp pcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvlds dgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD38-L)	Kháng-CD38-L: Divmtqshlsmstslgdpvsitckasqdvstvvawyqqkpgqsprrliys asyryigvpdrftgsgagtdfttissvqaedlavyyccqghysppytfgggt kleikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfypreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslssltliskadyekkhkyacevthqglsspv tksfnrgec	SEQ ID NO: 18
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlqesgpglvkpsqtlslctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgv iwagggtynpnlksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyyccardkgy syyysmdywgqgtvtvsssqvqlvesgggvvqgrslrlscaasgftfk awmhwwrqapgkqlwvvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskn tlylqmnsraedtavyycrgvyvayalspfdywgqgtltvssrtastkgpsv fplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssg lyslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpkdtlmi srtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlpssqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvlds dgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 9
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtpls lsvtpgqpasickssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfgvprdfsgsgtdftlkisrveadvgvyycggtqypftf gsgtkveikgqpkapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtsl	SEQ ID NO: 10

Kháng- CD28-L)	mqwyyqqkpgqppklifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinpeand vanyycqqsrvpytfgqgkileiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgt asvvcllnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslsstltl skadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 6		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD38- H_Ụ)	Kháng-CD38-H_Ụ: caggtgcagctgggtgcagtctggcgccgaagtggccaagcctggcacaag cgtgaagctgagctgcaaggccagcggctacaccttcaccgactactggat gcagtgggtcaagcagaggccagggcctggaatggatcggcaca atctatcccgccgacggcgataccggctacgcccagaagtttcagggaag gccaccctgaccgcccagaagagcagcaagaccgtgtacatgcacctgag cagcctggccagcagggacagcgccgtgtactattgcgcagaggcgact actacggcagcaacagcctggactattggggccagggcaccagcgtgaca gtgtctagtgcgtcgaccaagggcccatcggtgttcctctggccccttcag cagaagcaccagcgaatctacagccgcctgggctgcctcgtgaaggacta cttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggc gtgcacaccttccagccgtgtccagagcagcggcctgtactctctgagca gcgtcgtgacagtggccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgta acgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatct aagtagggccctccctgcctccttggccagcccctgaattctggcgggacc ctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacaccctgatgatcagccgg acccccgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtcccaggaagatcccag gtgcagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacc aagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctg accgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggt gtccaacaagggcctggccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggcca agggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtgggtgtctcgtgaaaggcttctacccc agcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagacaacta caagaccacccccctgtgctggacagcagcggtcattcttctgtactcca	SEQ ID NO: 19

	agctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgct ccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctct gtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD38-L)	Kháng-CD38- L: gacatcgtgatgaccagagccacctgagcatgagcaccagcctgggc gaccccggtgccatcacctgtaaagccagccaggacgtgtccaccgtggtg gcctggtatcagcagaagcctggccagagccccagacggctgatctacagc gccagctatcggtagatcgccgtgcccagacagattcaccggaagcggagcc ggcaccgacttcacctcaccatcagctctgtgcaggccgaggacctggccg tgtactactgccagcagcactacagccccctacaccttggcggaggcac caagctggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatttcca cctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtga acaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaagtggaacgcc ctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaag gactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactac gagaagcacaaggtgtacgctgcgaagtgaccaccaggccgtgttagc cccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 20
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ:)	Kháng-CD28 x Kháng- CD3_Hole caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcc tagccagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgac tacggcgtgactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctg ggcgtgatctgggtggcggaggcaccaactacaacccagcctgaagtcc agaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagct gagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagaca agggctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccg tgaccgtgtcatcctctcaggtgcagctgggtggaatctggcggcggagtgtt gcagcctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcacctt caccaaggcctggatgcactgggtgcgccaggccctggaaagcagctgg aatgggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacg	SEQ ID NO: 11

	ccgacagcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaa cacctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgta ctactgtcggggcgtgtactatgccctgagcccccttcgattactggggccagg gaacctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggt gttccctctggccccttcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctg ggctgcctcgtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactc tggcgctctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcag cggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctggg caccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggt ggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcc cctgaatttctgggcggaacctccgtgttctgttcccccaaagcccaagga cacctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgtgggtggatgt gtcccaggaagatcccagggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacct accgggtgggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctgccagctccatcgaga aaacatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtacc ctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgt gccgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaac ggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcga cggctcatttctctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcag gaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccact acaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28- Lgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggac agcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaac gccaacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccag tcctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagagattctc cggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaag ccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagtagcccttcac ctttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgccc	SEQ ID NO: 12

	ccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggaca gagggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgac cagcctgatgcagtggatcagcagaagcccggccagcccccaagctgct gattttcgccgccagcaacgtggaaagcggcgtgccagccagattttccggc agcggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaaccccgaggaaaccaac gacgtggccaactactactgccagcagagccggaagggtgccctacaccttg gccagggcaccaagctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacggt ggccgtcccagcgtgtcatcttcccactagcgacgagcagctgaagtcc ggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaacaacttctacccccgcgaggcca aagtgcagtggaaaggaggacaacgccctgcagagcggcaacagccagga aagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagca ccctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaagggtgtacgcctgc gaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccgg ggcgagtgt	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 7:		
Chuỗi nặng A (Kháng- LAMP1- H_Ụ)	Kháng-LAMP1-H_Ụ: qvqlvqsgaevkkpgssvkvscas<i>gyiftnynih</i>wvkkspgqglewi <i>gaiypngndap</i>ysqkfqqkatltadtststymelsslrsestavyycvran <i>wdvafay</i>wgqgtltvssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfp epvtvswngaltsgvhtfpavlqssglylssvvtvpssslgtktytencvdh kpsntkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiectiskakgqprepvytlppcqe emtknqvslwclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsff lyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 21
Chuỗi nhẹ A	Kháng-LAMP1-L: Diqmtqspsslsasvgdrvtitc<i>kasqdidrym</i>awyqdkpgkaprllihd <i>tstlq</i>sgvpsrfsqsgsgrdytltisnlepedfatyy<i>clqydnlw</i>tfgggtkve ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcllnnfyreakvqwkvdnalqs	SEQ ID NO: 22

(Kháng-LAMP1-L)	gnsqesvteqdsksdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtks fnrgec	
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlvqsgaevvkpgasvkvscas <i>gytftsyyihwvrqapggglewig</i> <i>siypgnvntnyaqkfqgratltvdtstistaymelsrlrsddtavyyctrshyg</i> <i>ldwnfdv</i> wgkgttvvsssqvqlvesgggvvqpgrsrlscaas <i>gftfika</i> <i>wmh</i> wvrqapgkqlwvvaq <i>ikdksnsy</i> atyyadsvkgrftisrddskntl ylqmnsraedtavyyc <i>rgvvyalspf</i> dywgqgtltvssrtastkgpsvf plapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlpssqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttpvldsdsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 3
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtpls svtpgqpasisckss <i>qslvhnnantyl</i> swylqkpgqspq sliy <i>kvs</i> nrfs gvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyyyc <i>cggtqtyp</i> ftf gsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqa <i>qniyvw</i> ln wyqqkpgkapklliy <i>kas</i> nlhtgvpsrfs gsgsgtdftltisslqpedityy <i>cqqgqtyp</i> tf gqgkileiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcl lnnfypreakvqwkdnalqsgnsqesvteqdsksdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 4
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 7		
Chuỗi nặng A	Kháng-LAMP1-H_Ụ: cagggtgcagctggtgcagctctggcgccgaagtgaagaaacccggcagcag cgtgaaggtgtcctgcaaggccagcggctacatcttcaccaactacaacatc cactgggtcaagaagtccccaggccaggcctggaatggatcggcgccatc	SEQ ID NO: 23

(Kháng-LAMP1-H_Ụ)	tatcccggaaacggcgacgccccttacagccagaagtccagggcaaggcc accctgaccgccgataaccagcacctccaccacctacatggaactgagcagc ctgcggagcgaggacaccgccgtgtactattgctgcgggccaactgggat gtggccttcgctattggggccagggcacactcgtgaccgtgtcctctgcgtc gaccaagggcccatcggtgttccctctggccccttcagcagaagcaccag cgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttcc agccgtgtccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagt cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaa gcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctc cctgcccctccttggccagcccctgaatttctgggcggaccctccgtgttctgtt cccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtgggtggatgtgtcccaggaagatcccagggtgcagttcaattg gtacgtggagcggcgtggaagtgcacaacccaagaccaagcccagagag gaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacc aggactggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggc ctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccg cgagcctcaagtgtataccctgcccccttgcaggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgt ggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagcagcggtcatttcttctgtactccaagctgaccgtgga caagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcagga ggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng-LAMP1-L)	Kháng-LAMP1- L:gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacatgcaaggccagccaggacatcggtacatg gcctggtatcaggacaagcccggcaaggccccagactgctgatccacgat accagcacactgcagagcggcgtgccagcagattttccggctctggcagc ggcagagactacacctgaccatcagcaacctggaacccgaggacttcgcc acctactactgcctgcagtacgacaacctgtggaccttcggcggaggcacca aggtggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatttccacct	SEQ ID NO: 24

	agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaagggtgtacgcctgcgaagtgaccaccaggggcctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3- H_Lỗ: caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggc gcctctgtgaagggtgtcctgcaaggccagcggctacacctttaccagctacta catccactgggtgcgccaggccccctggacagggactggaatggatcggca gcatctaccccggaacgtgaacaccaactacgccagaagtccaggggca gagccaccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactga gccggctgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccgggtccact acggcctggattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacag tgtctagcagccaggtgcagctggtggaatctggcggcgagtggtgcagc ctggcagaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttcaccaa ggcctggatgcactgggtgcgccaggccccctggaaagcagctggaatggg tgccccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgaca gcgtgaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacacctg tacctgcagatgaacagcctgcgggccgaggacaccgccgtgtactactgtc ggggcggtgtactatgccctgagcccccttcgattactggggccagggaacct cgtgaccgtgtctagtcggaccgccagcacaaagggcccatcggtgttcct ctggccccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgc ctcgtgaaggactactttccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgc tctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcggcctg tactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaag acctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttggccagccccctgaatt tctgggcggaccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctg	SEQ ID NO: 7

	atgatcagccggacccccgaagtacctgctggtggtggatgtgtcccag gaagatcccgaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcac aacccaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggt ggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgaaggtgtccaacaagggcctgccagctccatcgagaaaacat cagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccc ctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtga aaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccacccccctgtgtggacagcgacggctcat tcttcctggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacca gaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28- Lgacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggaca gcctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacg ccaacacctacctgagctggatctgcagaagcccggccagagccccagt ccctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattctcc ggcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagcc gaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcacccagtagcccttcacctt tggcagcgggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccc gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcga cagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaac tggtatcagcagaagcccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggcc agcaacctgcacaccggcgtgcccagcagattttctggcagcgggtccggc accgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacct actactgccagcagggccagacctaccctacacctttggccagggcacca agctggaaatcaagaccaagggccccagccgtacgggtggcgctcccagc gtgttcattctccacctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgcctgctgaacaactctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaag gtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagc aggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagc	SEQ ID NO: 8

	aagggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacca gggcctgtctagccccgtgaccaagagctcaaccggggcgagtgt	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 8		
Chuỗi nặng A (Kháng- LAMP1- H_U)	Kháng-LAMP1-H_U: qvqlvqsgaevkkgpgssvkvscasgyifnynihwvkkspgqglewi gaiypngdapysqkfqqkatltadtststymelsslrstedtavyycvran wdvafaywgqgtltvtssastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfp epvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssslgtktytencvdh kpsntkvdkrveskygppcpapeflggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyrvvsvl tvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepvytlppcq emtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsff lyskltvdkswqegnvfscsvmhleahnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 21
Chuỗi nhẹ A (Kháng- LAMP1- L)	Kháng-LAMP1-L: Diqmtqspsslsasvgdrvtitckasqdidrymawyqdkpgkaprllihd tstlqsgvpsrfsfgsgsgrdytltisnlepedfatyyclqydnlwtfgggkve ikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvclnnfybreakvqwkvdnalqs gnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekkhkvyacevthqglsspvtks fnrgec	SEQ ID NO: 22
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x Kháng- CD3- H_Lỗ)	Kháng-CD28 x Kháng-CD3-H_Lỗ: Qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrqppgkglewlgv iwagggtynpslksrktiskdtsknqvslklssvtaadtavyycardkgys yyysmdywgqgtltvtsssqvqlvesgggvvqpgrslrlscaasgftfka wmhwvrqapgkqlwvaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntl ylqmnsraedtavyycrgvyvypfdywgqgtltvtssrtastkgpsvf plapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssgl yslssvvtvpssslgtktytencvdhkpsntkvdkrveskygppcpap eflggpsvflfppkpkdtlmisrtpetcvvdvsqedpevqfnwyvdg	SEQ ID NO: 9

	vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennyktppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	
Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: Divmtqtplslsvtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliykvsnrfsqvpdrfsgsgsgtdftlkisrveaevgyycgqgtqypftf gsgtkveikgqpkaapdivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtsl mqwyqqkpgqppkllifaasnvesgvparfsgsgsgtdftltinveand vanyycqqsrvpytfgqgtkleiktgkpsrtvaapsvfifppsdeqlksgt asvvcllnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdskdstyslstltl skadyekkhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 10
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 8		
Chuỗi nặng A (Kháng- LAMP1- H_Ụ)	Kháng-LAMP1-H_Ụ: caggtgcagctggtgcagctctggcgccgaagtgaagaaacccggcagcag cgtgaaggtgtctgcaaggccagcggctacatcttcaccaactacaacatc cactgggtcaagaagtccccaggccagggcctggaatggatcgggccatc tatcccggaacggcgacgccccttacagccagaagtccagggaaggcc accctgaccgccgataccagcacctccaccacctacatggaactgagcagc ctgcggagcaggacaccgccgtgtactattgcgtgcccggccaactgggat gtggccttcgcctattggggccagggcacactcgtgaccgtgtcctctgcgtc gaccaagggcccatcggtgtccctctggccccttgacgagaagcaccag cgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggactactttcccgagccc gtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacaccttcc agccgtgtcctcagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagt cccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaa gcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctc cctgccctccttgcccagccccgaatttctggcgccgaccctccgtgttctgtt ccccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtga	SEQ ID NO: 23

	cctgcgtggtggtgatgtgtcccaggaagatcccaggtgcagttcaattg gtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagag gaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcacc aggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggc ctgcccagctccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccg cgagcctcaagtgataccctgccccctgccaggaagagatgaccaagaac caggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctaccccagcgacattgccgt ggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccaccccc cctgtgctggacagegacggctcatttctctgtactccaagctgaccgtgga caagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgtccgtgatgcacga ggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- LAMP1- L)	Kháng-LAMP1- L:gacatccagatgaccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggc gacagagtgaccatcacatgcaaggccagccaggacatcgatcggtacatg gcctggatatcaggacaagcccggcaaggccccagactgctgatccacgat accagcacactgcagagcggcgtgccagcagatttccggctctggcagc ggcagagactacaccctgaccatcagcaacctggaacccgaggacttcgcc acctactactgcctgcagtacgacaacctgtggaccttcggcgaggcacca aggtggaaatcaagcgtacgggtggccgctcccagcgtgttcatttcccacct agcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaac aactctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaaaggtggacaacgccctg cagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggact ccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacgag aagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagcccc gtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 24
Chuỗi nặng B (Kháng- CD28 x	Kháng-CD28 x Kháng-CD3- H_Lỗ:caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagc cagaccctgagcctgacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacg gcgtgcactgggtgcgccagccacctggaaaaggcctggaatggctgggc	SEQ ID NO: 11

Kháng- CD3- H_Lỗ:)	gtgatctgggctggcggaggcaccaactacaacccagcctgaagtccaga aagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtgtccctgaagtga cagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagagacaagg gctacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtga ccgtgtcatcctctcaggtgcagctggtggaatctggcggcggagtgggtga gcctggcagaagcctgagactgagctgtgccccagcggcttcacctcacc aaggcctggatgactgggtgcgccaggcccctggaaagcagctggaatg ggtggcccagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccg acagcgtgaagggccggttcacatcagccgggacgacagcaagaacacc ctgtacctgcagatgaacagcctgcggggcggaggacaccgccgtgtactact gtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaac cctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaagggcccatcggtgtcc ctctggcccccttcagcagaagcaccagcgaatctacagccgcctggggt gcctcgtgaaggactactttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggc gctctgacaagcggcgtgcacaccttccagccgtgctccagagcagcggc ctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcacca agacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggaca agcgggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttcccagcccctga atttctggggcggaccctccgtgttctgttcccccaagcccaaggacaccc tgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgtggtggtgatgtgtccca ggaagatcccaggtgcagttcaattgttacgtggacggcgtggaagtga caacgccaaagaccaagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgaaggtgtccaacaagggcctgccagctccatcgagaaaacat cagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccc ctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtga aaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcat tcttctgggtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggca acgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacca gaagtccctgtctctgtccctgggcaag	
--------------------------	---	--

Chuỗi nhẹ B (Kháng- CD3 x Kháng- CD28-L:)	Kháng-CD3 x Kháng-CD28-L: gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccgccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgccgacagattctccg gcagcggctctggcaccgacttcaccctgaagatcagccgggtggaagccg aggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagtagcccttcaccttt ggcagcggcaccaaggtggaatcaagggccagccaaggccgccccg acatcgtgctgacacagagccctgctagcctggcgtgtctcctggacagag ggccaccatcacctgtagagccagcgagagcgtggaatattacgtgaccag cctgatgcagtggatcagcagaagcccgccagcccccaagctgctgatt ttcggccagcaacgtggaagcggcgtgccagccagattttccggcagc ggctctggcaccgacttcaccctgaccatcaacccgtggaagccaacgac gtggccaactactactgccagcagagccggaaggtgccctacacctttggcc agggcaccaagctggaatcaagaccaagggccccagccgtacggtggcc gctcccagcgtgttcattctccacctagcgcagcagcgtgaagtccggca cagcctctgtcgtgtgctgctgaacaactctacccccgcgaggccaaagtg cagtggaaggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcg tgaccgagcaggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcacctg acactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgctgcgaagt gaccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcg agtggt	SEQ ID NO: 12
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 20		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD20- H_U)	Kháng-CD20-H_U: Qvqlqqpaelvkpgasvkmsckasgytfsynmhvwkqtpgrglew igaiypgngdtsynqkfkkgkatltadkssstaymqlssltsedsavyycars tyyggdwyfnvwgagttvtvsaastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavqlssglyslssvvtvpssslgtktytc nvdhkpstkvdkrveskygppcpcpapeflggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpreeqfnstyr	SEQ ID NO: 114

	vsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvyl ppcqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvld sdgsfflyskltvdksrwqegnvfscsvmhealhnhytqkslsislglk	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD20-L)	Kháng-CD20-L: Qivlsqspailsaspgekvtmtcrassvsvyihwfqqkpgsspkpwiyat snlasgvpvrfsgsgsgtsysltisrveadaatyycqqwtsnptfgggtk leikrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcllnnfypreakvqwkdnal qsgnsqesvteqdsdstylsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvt ksfnrgec	SEQ ID NO: 115
Chuỗi nặng B (CD28 x CD3- H_Lỗ)	CD28 x CD3-H_Lỗ: Qvqlvqsgaevvkpgasvkvsckasgyftsyyihwvrqapgglewig siypgnvntnyaqkfqgratltvdtstistaymelsrlsddtavyyctrshyg ldwnfdvwgkgtvtvsssqvqlvesgggvvqpgrslrslcaasgftika wmhwvrqapgkqlewwaqikdksnsyatyyadsvkgrftisrddskntl ylqmnsraedtavyycrgvyyalspfdywgqgtltvssrtastkgpsvf plapcsrstsestaalglvkdypvptvswngaltsgvhtfpavlqssgl yslssvvtvpssslgktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdg vevhnaktkpreeqfnstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpss iektiskakgqprepqvctlppsqeemtknqvslscavkgfypsdiavew esngqpennykttppvldsdgsfflvskltvdksrwqegnvfscsvmhea lhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 3
Chuỗi nhẹ B (CD3 x CD28-L)	CD3 x CD28-L: Divmtqtplsivtpgqpasisckssqslvhnnantylswylqkpgqspq sliyksnrfsrgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycgqgtqypftf gsgtkveikgqpkaapdiqmtqspsslsasvgdrvtitcqaqniyvwln wyqqkpgkapklliykasnlhtgvpsrfsrgsgsgtdftltisslqpeditatyy cqqgqtypytfgqgtkleiktkgpsrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvcl	SEQ ID NO: 4

	lnnfypreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslsstltlskady ekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 20		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD20- H_Ụ:)	Kháng-CD20-H_Ụ: caggtgcagctgcagcagcctggcgccgaactcgtgaaacctggcgctcc gtgaagatgagctgcaaggccagcggctacaccttcaccagctacaacatg cactgggtcaagcagacccccggcagaggcctggaatggatcggcgcat ctaccccggaacggcgacacctctacaaccagaagtcaagggaagg ccacctgaccgccgacaagagcagcagcacagcctacatgcagctgtcc agcctgaccagcgaggacagcgccgtgtactactgcgccagaagcaccta ctacggggcgactggtacttcaacgtgtggggagccggcaccaccgtgac agtgtctgctgcttcgaccaagggcccatcggtgttcctctggcccccttga gcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggact actttcccgagcccgtagcgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcgg cgtgcacacctttcagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagc agcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaagacctacacctgt aacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagcgggtggaatc taagtacggccctccctgcccctcctgcccagccctgaatttctggcgggac cctcctgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccg gacccccgaagtgacctgcgtggtggtggtgtgtcccaggaagatcccg ggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacccaagac caagcccagagaggaacagttcaacagcacctaccgggtggtgtccgtgt gaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaagg tgtccaacaaggcctgccagctccatcgagaaaacctcagcaaggcca agggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgccaggaag agatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccc agcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaacaacta caagaccacccccctgtgtgacagcagcggctcattcttctgtactcca agctgaccgtggacaagagccgggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgct	SEQ ID NO: 116

	ccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng-CD20-L)	Kháng-CD20-L: cagatcgtgctgagccagagccctgccatcctgagcgttccccaggcgag aaagtgacatgacctgcagagccagcagcagcgtgtctacatccactggt tccagcagaagccccggcagcagccccaagccttgatctacgccaccagc aatctggccagcggagtgctgtgcggttagcggctctggcagcggcaca agctacagcctgacctcagccgggtggaagccgaagatgccgccaccta ctactgccagcagtggaccagcaacccccacatttggcggaggcaccaa gctggaaatcaagcgtacggtggccgctcccagcgtgttcatttcccaccta gcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgtgaaca acttctacccccgcgaggccaaagtgcagtggagggtggacaacgccctgc agagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactc cacctacagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggccgactacgaga agcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccg tgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 117
Chuỗi nặng B (CD28xC D3-H_Lỗ:)	CD28xC D3-H_Lỗ: caggtgcagctggtgcagtctggcgccgaggtcgtgaaacctggcgctct gtgaaggtgtctgcaaggccagcggctacaccttaccagctactacatcca ctgggtgcgccaggccccctggacagggactggaatggatcggcagcatcta ccccggcaacgtgaacaccaactacgccagaagtccagggcagagcca ccctgaccgtggacaccagcatcagcaccgcctacatggaactgagccggc tgagaagcgacgacaccgccgtgtactactgcacccggtcccactacggcc tgattggaacttcgacgtgtggggcaagggcaccaccgtgacagtgtctag cagccaggtgcagctggtggaatctggcgccggagtggtgcagcctggca gaagcctgagactgagctgtgccgccagcggcttcaccttaccaaggcct ggatgactgggtgcgccaggccccctggaaagcagctggaatgggtggcc cagatcaaggacaagagcaacagctacgccacctactacgccgacagcgt	SEQ ID NO: 7

	gaagggccggttcaccatcagccgggacgacagcaagaacaccctgtacc tgcagatgaacagcctgcgggcccaggacaccgccgtgtactactgtcggg gcgtgtactatgccctgagccccctcgattactggggccagggaaccctcgt gaccgtgtctagtcggaccgccagcacaaggcccatcggtgttcctctg gccccctgcagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctc gtgaaggactactttcccagccccgtgaccgtgtcctggaactctggcgtct gacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgtccagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctgggcaccaagac ctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaagc gggtggaatctaagtacggccctccctgccctccttgcccagcccctgaattt ctgggcccggaccctccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctga tgatcagccggacccccgaagtacctgcgtgggtggatgtgtcccagg aagatcccaggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcaca acgccaagaccaagcccagagaggaacagtcaacagcacctaccgggtg gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtac aagtgaagggtgtccaacaagggcctgccagctccatcgagaaaaccatc agcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtaccctgcccc tagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtgaa aggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcc cgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggacagcgacggctcatt cttctgtgtccaagctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaa cgtgttcagctgtccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccag aagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nucleotide B (CD3xCD 28-L_Lõ:)	CD3 x CD28-L_Lõ: gacatcgtgatgaccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacag cctgccagcatcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgc caacacctacctgagctggtatctgcagaagcccggccagagccccagtc cctgatctacaaggtgtccaacagattcagcggcgtgcccagacagattctcc ggcagcggctctggcaccgacttcacctgaagatcagccgggtggaagc cgaggacgtggcgtgtactattgtggccagggcacccagtagcccttcacc	SEQ ID NO: 8

	tttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagcccaaggccgcccc cgacatccagatgacccagagccccagcagcctgtctgccagcgtgggcg acagagtgaccatcacctgtcaggccagccagaacatctacgtgtggctgaa ctggtatcagcagaagccccggcaaggcccccaagctgctgatctacaaggc cagcaacctgcacaccggcgtgccagcagatttctggcagcggctccgg caccgacttcaccctgacaatcagctccctgcagcccaggacattgccacc tactactgccagcagggccagacctaccctacacctttggccagggcacca agctggaaatcaagaccaaggggccccagccgtacggtggccgctcccagc gtgttcattctccacctagcgcagcagcagctgaagtccggcacagcctctgt cgtgtgcctgtgaacaactctacccccgcgaggccaaagtgcagtggaa ggtggacaacgccctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgag caggacagcaaggactccacctacagcctgagcagcaccctgacactgag caaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccacc agggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	
Trình Tự Axit Amin Protein Liên Kết 21		
Chuỗi nặng A (Kháng - CD20- H _U)	Kháng-CD20-H_U: qvqlqqpaelvkpgasvkmsckasgytfsynmhvkvkqtpgrglewigaiypgng dtsynqkfkgtatltadkssstaymqlssltsedsavyycarstyyggdwfynvwgagtt vtvsastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavl qssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpapeflgg psvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnaktkpree qfnstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkglpssiektiskakgqprepqvylpp cqeemtknqvslwclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflysklt vdksrwqegnvfscsvmhealnhhtqkslsislglk	SEQ ID NO: 114
Chuỗi nhẹ A (Kháng -)	Kháng-CD20-L: qivlsqspailsaspgekvtmtcrassvsyihwfqqkpgsspkpwiya^{ts}nlasgvpr fsgsgsgtsysltisrveadaatyycq^qwt^{sn}pptfgggtkleikrtvaapsvfifppsde	SEQ ID NO: 115

CD20-L)	qlksqtasvvcllnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdstyslstltska dyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	
Chuỗi nặng B (CD28 x CD3- H_Lỗ)	CD28 x CD3-H_Lỗ: qvqlqesgpglvkpsqtlstctvsgfslsdygvhwvrppgkglewlgviwaggtn ynpslksrktiskdtsknqvsllssvtaadtavyycardkgysyyysmdywgqgtvt vsssqvqlvesgggvvpgrslrlscaasgftfkawmhvwrqapgkqlewvaqikd ksnsyatyyadsvkgrftisrddskntlylqmnsraedtavyyergvyyalspfdywg qgtltvssrtastkgpsvfplapcsrstsestaalgclvkdypvptvswnsaltsgvht fpavlqssglyslssvvtvpssslgtktytcnvdhkpsntkvdkrveskygppcpcpap eflggpsvflfppkpkdtlmisrtpvctvvvdvsqedpevqfnwyvdgvevhnatk preeqfnstyrvsvltvllhqdwlngkeyckvsnkglpssiektiskakgpprepqvct lppsqeemtknqvsiscavkgfypsdiavewesngqpennykttpvldsdsfflvs kltvdksrwqegnvfscsvmhhealhnhytqkslsislglk	SEQ ID NO: 9
Chuỗi nhẹ B (CD3 x CD28- L)	CD3 x CD28-L divmtqtplsivtpgqpasiseckssqslvhnnantylswylqkpgqspqsliykvsnr sgvpdrfsgsgsgtdftlkisrveadvgyycgqgtqypftfgsgtkveikgqpkapd ivltqspaslavspgqratitcrasesveyyvtlmlqwyqqkpgppklifaasnvesg vparfsgsgsgtdftlinpveandvanyycqsrkvpytfgggtkleiktkgpsrtvaap svfifppsdeqlksqtasvvcllnnfybreakvqwkvdnalqsgnsqesvteqdsdst yslstltskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec	SEQ ID NO: 10
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 21		
Chuỗi nặng A (Kháng- CD20- H_U:)	Kháng-CD20-H_U: caggtgcagctgcagcagcctggcgccgaactcgtgaaacctggcgccctccgtgaagat gagctgcaaggccagcggctacaccttcaccagctacaacatgcactgggtcaagcaga ccccggcagaggcctggaatggatcgggcgccatctacccggcaacggcgacacctc ctacaaccagaagttcaagggcaaggccaccctgaccgcccagaagagcagcagcaca gcctacatgcagctgtccagcctgaccagcgaggacagcgccgtgtactactgcgccag aagcacctactacggggcgactggacttcaacgtgtggggagccggcaccaccgtga cagtgtctgctgcttcgaccaaggggcccatcggtgttcctctggccccttgacagcagaag	SEQ ID NO: 116

	caccagcgaatctacagccgcctgggctgcctcgtgaaggactactttcccagcccgt gaccgtgtcctggaactctggcgtctgacaagcggcgtgcacacctttccagccgtgctc cagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgccagcagcagcctggg caccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaacaccaaggtggacaag cgggtggaatctaagtacggccctccctgccctcctgccagcccctgaatttctgggcg gaccctcctgttctgttcccccaagcccaaggacaccctgatgatcagccggaccc ccgaagtgacctgcgtgggtggatgtgtcccaggaagatcccaggtgcagttaatt ggtagctggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtt caacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacg gcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggcctgccagctccatcgagaaaacc atcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaagtgtataccctgcccccttgcca ggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgtctcgtgaaaggcttctacccag cgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgcagggctcatttctctgtactccaagctgacctgggacaaga gccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcagaggccctgcacaac cactacaccagaagtcctgtctctgtccctgggcaag	
Chuỗi nhẹ A (Kháng- CD20- L:)	Kháng-CD20-L: cagatcgtgctgagccagagccctgccatcctgagcgttccccaggcgagaaagtgc catgacctgcagagccagcagcagcgtgtcctacatccactggttccagcagaagcccg gcagcagccccaagccttggatctacgccaccagcaatctggccagcggagtgcctgtg cggtttagcggctctggcagcggcacaagctacagcctgaccatcagccgggtggaagc cgaagatgccgccactactactgccagcagtggaccagcaacccccccacatttggcg gaggaccaagctggaaatcaagcgtacgggtggcgctcccagcgtgttcatcttccac ctagcgacgagcagctgaagtccggcacagcctctgtcgtgtgcctgctgaacaacttcta ccccgcgaggccaaagtgcagtgggaaggtggacaacgcctgcagagcggcaacag ccaggaaagcgtgaccgagcaggacagcaaggactccactacagcctgagcagcac cctgacactgagcaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacc caccagggcctgtctagccccgtgaccaagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 117

Chuỗi nặng B (CD28 x CD3- H_Lỗ:	CD28 x CD3-H_Lỗ:	SEQ ID NO: 118
	caggtgcagctgcaggaatctggccctggcctcgtgaagcctagccagaccctgagcct gacctgtaccgtgtccggcttcagcctgagcgactacggcgtgcactgggtgcgccage cacctggaaaaggcctggaatggctgggcgtgatctgggctggcggaggcaccaacta caacccagcctgaagtccagaaagaccatcagcaaggacaccagcaagaaccaggtg tccctgaagctgagcagcgtgacagccgccgataccgccgtgtactactgcgccagaga caagggtacagctactactacagcatggactactggggccagggcaccaccgtgaccg tgtatcctctcaggtgcagctgggtggaatctggcggcggagtgggtgcagcctggcagaa gcctgagactgagctgtgccccagcggcttcaccttcaccaaggcctggatgcactggg tgcgccaggcccttgaaagcagctggaatgggtggccagatcaaggacaagagcaa cagctacgccacactactacgccgacagcgtgaaggggccggttcaccatcagccgggac gacagcaagaacacccctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccaggacaccgccg tgtactactgtcggggcgtgtactatgccctgagccccttcgattactggggccagggaac cctcgtgaccgtgtctagtcggaccgcttcgaccaaggggcccatcggtgttccctctggcc ccttgacagcagaagcaccagcgaatctacagccgccctgggctgcctcgtgaaggacta cttccccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctggcgctctgacaagcggcgtgcacac ctttccagccgtgctccagagcagcggcctgtactctctgagcagcgtcgtgacagtgcce agcagcagcctgggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaagcccagcaaca ccaaggtggacaagcgggtggaatctaagtacggccctccctgcctccttgcccagccc ctgaatttctgggcggaccctccgtgttctgttcccccaagccaaggacaccctgat gatcagccggacccccgaagtgcctgcgtgggtgggtgatgtgtccaggaagatcccg aggtgcagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagccc agagaggaacagttcaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctgaccgtgctgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaagggcctgcccagc tccatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaagtgtgtac cctgccccctagccaggaagagatgaccaagaaccaggtgtccctgagctgtgccgtga aaggcttctaccccagcgacattgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaa caactacaagaccacccccctgtgctggacagcgcggctcatttctctgtgtccaag ctgaccgtggacaagagccggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgca cgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtctctgtccctgggcaag	

Chuỗi nhẹ B (CD3_ CD28- L:)	(CD3_CD28-L:: gacatcgtgatgacccagacccccctgagcctgagcgtgacacctggacagcctgccag catcagctgcaagagcagccagagcctggtgcacaacaacgccaacacctacctgagct ggtatctgcagaagcccggccagagccccagtcctgatctacaaggtgtccaacagat tcageggcgtgcccacagattctccggcagcggctctggcaccgacttcacctgaag atcagccgggtggaagccgaggacgtgggcgtgtactattgtggccagggcaccagta ccccctcaccttggcagcggcaccaaggtggaaatcaagggccagccaaggccgcc cccgacatcgtgctgacacagagccctgctagcctggccgtgtctcctggacagagggc caccatcacctgtagagccagcagagcgtggaatattacgtgaccagcctgatgcagtg gtatcagcagaagcccggccagcccccaagctgctgatttcgccgccagcaacgtgg aaagcggcgtgccagccagatttccggcagcggctctggcaccgacttcacctgacca tcaaccccgtggaagccaacgacgtggccaactactactgccagcagagccggaaggt gccctacaccttggccagggcaccaagctggaaatcaagaccaagggccccagccgta cgggtggccgctcccagcgtgttcattctccacctagcgacgagcagctgaagtccggca cagcctctgtcgtgtgctgtgaacaacttctacccccgcgaggccaaagtgcagtgga aggtggacaacgcctgcagagcggcaacagccaggaaagcgtgaccgagcaggac agcaaggactccacctacagcctgagcagcacctgacactgagcaaggccgactacg agaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgaccaccagggcctgtctagccccgtgacc aagagcttcaaccggggcgagtgt	SEQ ID NO: 119
---	---	-------------------

Bảng 3: Các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của protein liên kết định hướng đặc hiệu vào IL-4, IL-13 và/hoặc TNFα.

Trình tự axit amin Protein Liên Kết 9		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLVESGGGLVQPGRLRLSCAAS <i>GF</i> TFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVS <i>AITWNSGHIDY</i> ADSV EG RFTISR D	SEQ ID NO: 60

	NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <i>VSYLSTASSLDY</i> WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <i>RASQGIRNYLAWYQQ</i> KPGKAPKLLIYA <i>ASTLQ</i> SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYC <i>QRYNRAPYTF</i> GQGTKVEIKGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 61
Chuỗi nặng B	HC: QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>GYSFTSYWIHWIK</i> QRPQGGLIEWIG <i>MIDPSDGET</i> RLNQRFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL <i>KEYGNYDSFYFDV</i> WGAGTLTVSSEVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSGF <i>SLTDSSINWVRQPPGKGLEWLGMWGDGRIDYADALK</i> SRLSISKDSSKSQVFLEMTSLRTDDTATYYCARD <i>GYFP</i> <i>YAMDFW</i> GQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT	SEQ ID NO: 62

	KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS <i>CRASESVDSYGQSYMH</i> WYQQKAGQPPKLLIY <i>LASNLE</i> SGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC <i>QQNAEDSRT</i> FGGGTKLEIKGS GSSGSGGDIQMTQSPASLSVSVGDTITLT <i>CHASQNIDV</i> <i>WLSWF</i> QQKPGNIPKLLIY <i>KASNLHT</i> GVPSRFSGSGSGT GFTLTISSLQPEDIAATYYC <i>QQAHSYPFT</i> FGGGTKLEIKG GSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	SEQ ID NO: 63
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 9		
Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctggtggaaagcggcggaggactggtgcagcccggcagaagcctga gactgagctgcgccgcagcggcttcaccttcgacgactacgcatgcactgggtccg ccaggcccctggcaagggcctggaatgggtgtccgcatcacctggaacagcggcc acatcgactacgccgacagcgtggaaggcgggttcacatcagccgggacaacgcc aagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgta ctactgcgccaaggtgtcctacctgagcaccgccagcagcctggactactggggcca gggcaccctggtgacagtgtccagcgttcaccaaggggcccagcgtgtccccctg ggccctagcagcaagagcacatctggcggcacagccgccctgggctgcctgtgcaa ggactactccccgagcccgtagcagtgtcctggaactctggcgccctgaccagcggga gtgcatacttcctgcccgtgtgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtggt cacagtgccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa ggccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacc	SEQ ID NO: 64

	cacacctgtccccctgccctgccctgaactgctgggcggaccctccgtgttcctgttc ccccaaagcccaaggacacccctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgt ggtggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcaccta ccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgcagggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaa ggccaagggccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccagcagagatg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctaccccagcg atatgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgacggctcatttctctggtgtccaagtgcagtgagacaa gagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc acaaccattacaccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatccagatgacccagagccccagcagcctgagcgccagcgtgggcgacagagt gaccatcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagtgtgatctacgccgccagcacactgcagagcg gcgtgccagcagattcagcggcagcggctccggcaccgacttcaccctgacatca gcagcctgcagcccaggacgtggccacctactactgccagcgggtacaacagagcc ccctacaccttcggccagggcaccaaggtggaaatcaagggacagcccaaggctgc cccctcggtcacctgttcccccaagcagcgaggaactgcaggccaacaaggccac cctcgtgtgctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggcc gatagctctcccgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccagcaagcagagcaa caacaatacgcgcctccagctacctgagcctgacccccagcagtggaagtccca ccggtctacagctgccaggtcacacagagggcagcaccgtggaaaagaccgtgg ccccaccgagtgcagc	SEQ ID NO: 65
Chuỗi nặng B	HC : caggtgcagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctggcgccagcgtgaa gatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactggatccactggatcaag cagcggcctggccagggcctggaatggatcggcgatgcacccagcgacggcga gacacggctgaaccagagattccagggcagagccaccctgaccgtggacgagagca	SEQ ID NO: 66

	ccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgaggacagcgccgtgtac tactgcacccggctgaaagagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtggg gagccggcaccctgggtcaccgtgtccagcgaagtgcagctgaaagaaagcggccct ggcctgggtggcccctggcggcagcctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttcagcc tgaccgacagcagcatcaactgggtccgacagccccctggcaagggcctcgagtgg ctgggaatgatctggggcgacggccggtatcgactacgccgacgccctgaagtccc gctgagcatcagcaaggacagcagcaagagccaggtgttctggaaatgaccagcct gcggaaccgacgacaccgccacctactactgcgccagggacggctacttcccctacgc catggatttctggggccagggcaccagcgtgaccgtgtcctctgttccaccaagggc cccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaaacagccgcc ctgggctgcctggtaaggactacttcccagagccggtgaccgtgtcctggaactctgg tgccctgacaagcggagtgcatacttccctgccgtgctgcagagcagcggcctgtac tctctgagcagcgtgggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacatc gcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaag agctgcgacaagaccacacctgtcctcctgtcctgcccctgaactgctgggcggac cctcctgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccct gaagtgcacctgcgtgggtgggtggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagttcaatt ggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaaca gtacaacagcacctaccgggtgggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggctg aacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcgag aaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgcc tccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaaggg cttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccctcccgtgtggacagcagggctcattcttctgtacagcaagc tgaccgtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgca cgaggccctgcacaaccgggtcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: Gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccgggccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggatatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa	SEQ ID NO: 67

	cctggaaagcggcgtgcccgccagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgctgcaggccgaggacgccacactactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaagggcg gctccggcagcagcggctctggcggcgatatccagatgaccagtccccgcctccc tgagcgtgtccgtgggcgacaccatcacctgacatgccacgccagccagaacatcg acgtgtggctgagctggttcagcagaagcctggcaacatccctaagctgctcatctat aaggcctccaacctgcacaccggcgtgccagcaggttttcgggctctggcagcggc accggctttaccctgacaatcagcagcctgcagcccgaggatatgccacatattactg tcagcaggcccacagctaccccttcacctttggcggcggaacaaagctcgagattaag ggcggcagcgggaagctccggctccggcggacgtacggtggcgcctcctccgtgttc atcttccctccctccgacgagcagctgaagtcggcaccgcctccgtggtgtgtctgct gaacaacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgaaggtggacaacgccctgca gtccggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactc cctgtcctccaccctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgtgaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttcaaccggggc gagtgc	
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 10		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS<i>GFTFDDY</i>AMHW VRQAPGKGLEWVS<i>AITWNSGHIDY</i>ADSVEGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK<i>VSYLSTASSLDY</i> WGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVS	SEQ ID NO: 60

	KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC <i>RASQGIRNYLAWYQQ</i> KPGKAPKLLIYA <i>ASTLQ</i> SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDVATYYC <i>QRYNRAPYTF</i> GQGTKVEIKGQPKAAPS VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 61
Chuỗi nặng B	HC: EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSG <i>FS</i> LT <i>DSSINWVRQ</i> PPGKGLEWLGM <i>WGDGRIDY</i> ADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD <i>GYFPYAMD</i> FWGQGTS VTVSSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>GYSFTSYW</i> <i>IHWIKQRP</i> GQGLEWIGM <i>IDPSDGET</i> RLNQRFFQGRATLT VDESTSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL <i>KEYGNYDSFY</i> <i>FDV</i> WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDDKKVEP KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQKSL SLSPG	SEQ ID NO: 68
Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLT <i>CHASQNIDVWLSWFQQ</i> KPGNIPKLLIYK <i>ASNLHTG</i> VPSRFSGSGSGTGFTLTISSL	SEQ ID NO: 69

	QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGGSGSSSGSG GDIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYM H WYQQKAGQPPKLLIY LASNLES GVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC QQNAEDSRT FGGGTKLEIKGGS GSSSGGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
Trình Tự Nucleotit Protein Liên Kết 10		
Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctggtggaaagcggcgaggactggtgcagcccggcagaagcctga gactgagctgcgccccagcggcttcaccttcgacgactacgcatgcactgggtccg ccaggcccctggcaagggcctggaatgggtgtccgccatcacctggaacagcggcc acatcgactacgccgacagcgtggaaggccggttcacatcagccgggacaacgcc aagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccaggacaccgccgtgta ctactgcgccaaggtgtctacctgagcaccgccagcagcctggactactggggcca gggcacccctggtgacagtgtccagcgttcaccaaggggccccagcgtgtccccctg gcccttagcagaagagcacatctggcgccacagccgcctgggctgcctgtcaa ggactactccccgagcccgtgacagtgtctggaactctggcgccctgaccagcgga gtgcataccttcctgccgtgtgcagtcagcggcctgtacagcctgagcagcgtggt cacagtgtcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccaca gccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagacc cacacctgtccccctgccctgccctgaactgtgtggcgggaccctccgtgttcctgttc ccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgt ggtggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggc gtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcaccta ccgggtggtgtccgtgtgaccgtgtgcaccaggactggctgaacggcaaagagta caagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaaccatcagcaa ggccaaggggcagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccccagcagagatg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgcgtgaagggttctaccccagcg atatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacc	SEQ ID NO: 64

	ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggacaa gagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgc acaaccattacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatccagatgaccagagccccagcagcctgagcggcagcgtgggagacagagt gaccatcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctggtatcagca gaagccccggcaaggcccccaagctgctgatctacgccgacacactgcagagcg gcgtgcccagcagattcagcggcagcggctccggcaccgacttcacctgaccatca gcagcctgcagcccaggagcgtggccacctactactgccagcgggtacaacagagcc ccctacaccttcggccagggcaccaagggtggaatcaagggacagccaaggctgc cccctcggtcacctgttcccccaagcagcaggaactgcaggccaacaaggccac cctcgtgtgctgatcagcgacttctaccttggcgccgtgaccgtggcctggaaggcc gatagctctcccgtaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaa caacaaatacgccgcctccagctacctgagcctgacccccgagcagtggaagtcca ccggtctacagctgccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaagaccgtgg ccccaccgagtgcagc	SEQ ID NO: 65
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctgaaagagtcggccctggactggtggccccctggcggcagcctgag catcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtccga cagccccctggcaagggcctggaatggctgggcatgatctggggcgacggccgat cgactacgccgacgcctgaagtcccggtgagcatcagcaaggacagcagcaaga gccaggtgttctggaaatgaccagcctgcggaccgacgacaccgccacctactact gcgccagggacggctacttcccctacgcatggatttctggggccagggcaccagcg tgaccgtgtccagtcaggtccagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctg gcgccagcgtgaagatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactgga tccactggatcaagcagcggcctggccagggcctcgagtggatcggaatgatcgacc ccagcgacggcgagacacggctgaaccagagattccagggcagagccacctgac cgtggacgagagcaccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgag gacagcgccgtgtactactgacccggctgaaagaatacggcaactacgacagcttct acttcagcgtgtggggagccggcaccctggtcaccgtgtctagcgttccaccaaggg	SEQ ID NO: 97

	ccccagcgtgtccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgc cctgggctgcctggtcaaggactacttcccgagcccgtgaccgtgtcctggaactctg gtgccctgacaagcggagtgcataccttccctgccgtgtgcagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacat ctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccca agagctgcgacaagaccacacctgtctccctgtcctgcccctgaactgctgggcgg acctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccc ctgaagtgacctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagtcaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaac agtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgtgacagtgtgcaccaggactggct gaacggcaaagagtacaagtcaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcga gaaaacctcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgc ctccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaagg gcttctacccctccgatatgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagaaaca actacaagaccacccctcccgtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaag ctgacctgggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgc acgaggccctgcacaaccggttcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgacctagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc acctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggttcagcag aagcccggaacatccccaagctgtgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttacctgacctcagca gcctgcagcccaggatatgccacctactactgccagcaggcccacagctacctctt caccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaaggcggcagcggcagctccggct ctggcggcgatatcgtgtgacctagctctccgcctccctggcgtgtctctgggcag agagccaccatcagctgccgggccagcgagagcgtggacagctacggccagagct acatgcactggatatcagcagaaggccggacagccccctaaactgtcatctacctggc ctccaacctggaaagcggcgtgcccgccaggtttccggcagcggctccagaaccga cttcacctgacaatcgacccctgcaggccgaggacgccgccacataattactgtcag cagaacgccgaggacagcagaacctttggcggcggaacaaagctcgagattaaggg	SEQ ID NO: 70

	cggctccggctccagcggatctggcggacgtacgggtggccgctcctccgtgttcatt tccctccctccgacgagcagctgaagtcggcaccgcctccgtggtgtgtctgtgaa caacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgccctgcagtc cggcaactcccaggagtcggtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactcct gtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgt gaggtgacccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtcctcaaccggggcgag tgc	
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 11		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVS AITWNSGHIDY ADSVGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK VSYLSTASSLDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	SEQ ID NO: 60
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPSSLSASVGDRVTIT CRASQGIRNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYA AASTLQSGVPSRFS SGSGTDFLTISL QPEDVATYYC QRYNRPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVF IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADYEEKHKV YACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 71

Chuỗi nặng B	HC: EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSG FS LT DSS INWVRQ PPGKGLEWL GMIWGDGRID YADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD GYFPYAMDF WGQGTS VTVSSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYSFTSYW IHWIK QRPQGQLEWIG MIDPSDGET RLNQRFQGRATLT VDESTSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL KEYGNYDSFY FDV WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKSL SLSPG	SEQ ID NO: 68
Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQNIDVWLS WFQQ KPGNIPKLLIY KASN LHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGGSGSSGSG GDIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYM H WYQQKAGQPPKLLIY LASN LESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC QQNAEDSRT FGGGTKLEIKGGS GSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 69
Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 11		

Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctggtggaaagcggcggaggactggtgcagcccggcagaagcctga gactgagctgcgccgccagcggcttcaccttcgacgactacgccatgactgggtccg ccaggcccctggcaagggcctggaatgggtgtccgccatcacctggaacagcggcc acatcgactacgccgacagcgtggaaggccggttcacatcagccgggacaacgcc aagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgta ctactgcgccaaggtgtctacctgagcaccgccagcagcctggactactggggcca gggcaccctggtgacagtgtccagcgttccaccaaggggcccagcgtgttccccctg gcccctagcagcaagagcacatctggcggcacagccgcctgggtgcctgggtcaa ggactacttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcgcctgaccagcgga gtgcataccttcctgccgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtggt cacagtgccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaa gcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagacc cacactgtccccctgccctgccctgaactgtggcgaccctccgtgttctctgttc ccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgt ggtggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattgttacgtggacggc gtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcaccta ccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactgggtgaacggcaaagagta caagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacctcagcaa ggccaagggccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccccagcagagatg agctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgcctgaagggttctaccccagcg atatgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaagaccacc ccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggacaa gagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgc acaaccattacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	SEQ ID NO: 64
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatccagatgacctagagccccagcagcctgagcgccagcgtggggcagacagat gacctcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctggtatcagca gaagcccggaaggcccccaagctgtgatctacgccgccagcacactgcagagcg gcgtgccagcagattcagcggcagcggctccggcaccgacttcacctgacctca	SEQ ID NO: 72

	gcagcctgcagcccaggacgtggccacactactactgccagcgggtacaacagagcc ccctacaccttcggccaggccaccaaggtggaaatcaagcgtacggtggccgtcctt ccgtgttcattctccctccctccgacgagcagctgaagtccggcaccgctccgtggtg tgtctgctgaacaacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacg ccctgcagtccggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagc acctactccctgtcctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaagg tgtacgcctgtgaggtgacccaccaggcctgtccagccctgtgaccaagtccttaac cggggcgagtgc	
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctgaaagagtccggccctggactggtggccctggcggcagcctgag catcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtccga cagccccctggcaagggcctggaatggctgggcatgatctggggcgacggccggat cgactacgccgacgccctgaagtcccggctgagcatcagcaaggacagcagcaaga gccaggtgttcttgaaatgaccagcctgcccggaccgacgacaccgccactactact gcgccaggggacggctacttcccctacgccatggatttctggggccagggcaccagcg tgaccgtgtccagtccaggtccagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctg gcgccagcgtgaagatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactgga tccactggatcaagcagcggcctggccagggcctcgagtggatcggaatgatcgacc ccagcgcagggcgagacacggctgaaccagagattccagggcagagccaccctgac cgtggacgagagcaccagcaccgcctacatgcagctgcccggagccccaccagcgag gacagcgccgtgtactactgcacccggctgaaagaatacggcaactacgacagcttct acttcgacgtgtggggagccggcaccctggtcaccgtgtctagcgcttcaccaaggg ccccagcgtgttccctctggcccctagcageaagagcacatctggcggaacagccgc cctgggctgcctggtcaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctg gtgccctgacaagcggagtgcatacttccctgccgtgtgcagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtggcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacat ctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccca agagctgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgcccctgaactgctgggcgg accctccgtgttctgttccctccaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccc ctgaagtgcctgcgtggtgggtggacgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaa	SEQ ID NO: 97

	ttggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaac agtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggct gaacggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcga gaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgc ctccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaagg gcttctaccctccgatatgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaaca actacaagaccaccctcccgtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaag ctgaccgtggacaagtcccgtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgc acgaggccctgcacaaccgggtcacccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgaccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggttcagcag aagccccgcaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgcccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttaccctgacctcagca gcctgcagcccaggatatacgccacctactactgccagcagggccacagctacccctt caccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaaggcggcagcggcagctccggct ctggcggcgatatcgtgctgacctagctctccgcctccctggccgtgtctctgggcag agagccaccatcagctgccgggccagcgagagcgtggacagctacggccagagct acatgcactggtatcagcagaaggccggacagccccctaaactgtcatctacctggc ctccaacctggaaagcggcgtgcccgccaggtttccggcagcggctccagaaccga cttcaccctgacaatcgaccccggtgcaggccgaggacgcccacatattactgtcag cagaacgccgaggacagcagaacctttggcggcggaacaaagctcgagattaaggg cggctccggctccagcggatctggcggacgtacgggtggccgctccttcctgttcatct tcctccctccgacgagcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgtctgtgaa caacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtc cggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactccct gtctccaccctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgt gaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtcctcaaccggggcgag tgc	SEQ ID NO: 70
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 12		

Chuỗi nặng A	HC : EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSG FS LT DS INWVRQ PPGKGLEWL GMIWGDGRID YADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD GYFPYAMD FWGQGTS VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 73
Chuỗi nhẹ A	LC: DIVLTQSPASLA VSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYMH WYQQKAGQPPKLLIY LASNLES GVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC QQNAEDSRT FGGGTKLEIKGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 74
Chuỗi nặng B	HC: QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYSFTSYWIHWIK QRPGQGLEWIG MIDPSDGET RLNQRFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL KEYGNYDSFYFDV WGAGTLVTVSSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS G FTFDDYAMH WVRQAPGKGLEWVSAITWNS GHIDYAD SVEGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK V SYLSTASSLDY WGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP	SEQ ID NO: 75

	AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHN RFTQKSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNYLAWYQQ KPGKAPKLLIYAAS TLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDVATYYC QRYNRAPY TFGQGTKVEIKGGSGSSGSG GDIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQ NIDVWLSWFQ QKPGNIPKLLIY KASNLHT GVPSRFSGSGSGTGFTLTISS LQPEDIATYYC QQAHSYPF TFGGGTKLEIKGGSGSSGS GGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 76
Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 12		
Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctgaaggagagcggccccggcctggtggccccggcggcagcctga gcatcacctgcaccgtgagcggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtgc gccagccccccggcaagggcctggagtggtggcatgatctggggcgacggccg catcgactacgccgagccctgaagagccgcctgagcatcagaaggacagcagca agagccaggtgttcttgagatgaccagcctgcgcaccgacgacaccgccactact actgcgcccgcgacggctacttcccctacgccatggacttctggggccagggcacca gcgtgaccgtgagcagcgcacgaaccaagggccccagcgtgttccccctggcccct agcagcaagagcacatctggcggcacagccgcctgggctgcctggtcaaggacta cttccccgagcccgtgacagtgtcttgaactctggcgcctgaccagcggagtgcat	SEQ ID NO: 77

	accttcctgccgtgctgcagtcacgcggcctgtacagcctgagcagcgtggtcacag tgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccca gcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgcccctgcccctgaactgctgggcggaccctccgtgttctgttcccc aaagcccaaggacacccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgctggtggt ggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagt caaggtgtccaacaaggccctgcccctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaa gggccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccccagcagagatgagctga ccaagaaccaggtgtccctgagctgcccgtgaagggttctacccagcgatatcgc cgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctg tgctggacagcgcaggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggaagagccg gtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaacca ttacaccagaagtccctgagcctgagcccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtcttgggccagagagcc accatcagctgccgggcccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccgcagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgagcggcagggacgcccgcacctactactgccagcag aacgccgaggacagccggacctcggcggaggcaccaagctggaaatcaagggac agcccaaggtgccccctcggtcacccctgttcccccaagcagcaggaactgcagg ccaacaaggccaccctcgtgtgctgatcagcgacttctaccctggcggcgtgaccgt ggcctggaaggccgatagcttcccgtgaaggccggcgtggaaaccaccaccccca gcaagcagagcaacaacaaatacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgag cagtggaaagtcccaccggtcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcacctg ggaaaagaccgtggccccccaccgagtgacg	SEQ ID NO: 78
Chuỗi nặng B	HC :	SEQ ID NO: 79

caggtgcagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctggcgccagcgtgaa gatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactggatccactggatcaag cagcggcctggccagggcctggaatggatggcatgatcgaccccagcgacggcga gacacggctgaaccagagattccagggcagagccaccctgaccgtggacgagagca ccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgaggacagcgccgtgtac tactgcacccggctgaaagagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtggg gagccggcaccctggtcaccgtgtccagcgaagtgcagctggtggaaagcggcgga ggcctggtgcagccggcagaagcctgagactgagctgcgcccagcggcttcac cttcgacgactacgccatgcactgggtccgacaggccccctggcaaaggactggaatg ggtgtccgccatcacctggaacagcggccacatcgactacgccgacagcgtggaag gccggttcacatcagccgggacaacgccaagaacagcctgtacctgcagatgaaca gcctgcggggccgagataccgccgtgtattattgcgccaagggtgtctacctgagcac cgccagcagcctggactactggggccagggcaccctcgtgacagtgctcctccgttcc accaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcgga acagccgccctgggctgcctggtcaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgtcct ggaactctggtgccctgacaagcggagtgcatacttccctgccgtgctgcagagcag cggcctgtactctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcaccca gacctacatctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggt ggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgccctgaactg ctggggcgaccctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcag ccggaccacctgaagtgcctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggatcccgaagt gaagttcaattgtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccag agaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccag cccctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtg tacacactgcctccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtcctgtggtgcc tcgtgaagggttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccaccctccctgctggacagcgacggctcattcttct gtacagcaagctgaccgtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctg ctctgtgatgcagaggccctgcacaaccggttaccacagaagtcctgagcctgagc cctggc	
---	--

Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgacccagagccccagcagcctgagcgccagcgtggcgacagagt gaccatcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctggtatcagca gaagccccggcaaggcccccaagctgctgatctacgccgccagcacactgcagagcg gcgtgccagcagattcagcggcagcggctccggcaccgacttcacacctgacatca gcagcctgcagcccaggacgtggccacctactactgccagcgggtacaacagagcc ccctacaccttcggccagggcaccaaggtggaaatcaagggcggctctggcagctcc ggcagcggcgagacattcagatgacacagtcccccgccagcctgtccgtgtccgtg ggcgataccatcacctgacatgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagc tggltccagcagaaacctggcaacatccctaagctgctcatctataaggccagcaacct gcacacaggcgtgccctccagattctccggctctggctctggcaccggctttactga caatcagttctctgcagcctgaggatatgccacatattactgtcagcaggcccacagct acctttcaccttcggaggcggcaccaagctcgagattaagggcggaagcggctcctc cggctccggcgacgtacggtggccgctccttcggtgttcattctccctccctccgacg agcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgtctgctgaacaacttctaccctcgg gaggccaaggtgcagtggaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccagga gtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgacc ctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgtgaggtgaccaccag ggcctgtccagccctgtgaccaagtcctcaaccggggcgagtg	SEQ ID NO: 80
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 13		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSG FSLTDSSIN WVRQ PPGKGLEWLGM MIWGDGRIDY ADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD GYFPYAMD FWGQGS VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV	SEQ ID NO: 73

	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ A	LC: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS <i>CRASESVDSYGQSYM</i> H WYQQKAGQPPKLLIY <i>LASNLES</i> GVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC <i>QQNAEDSRT</i> FGGGTKLEIKGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 74
Chuỗi nặng B	HC: EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS <i>GFTFDDYAM</i> HW VRQAPGKGLEWVSAITWNS <i>GHIDY</i> ADSVGRFTISR NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK <i>VSYLSTASSLDY</i> WGQGTLVTVSSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>G</i> <i>YSFTSYWI</i> HWIKQRPQGQGLEWIG <i>MIDPSDGET</i> RLNQRF QGRATLTVDESTSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTR <i>LKEY</i> <i>GNYDSFYFDV</i> WGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTK VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHN RFTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 81

Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLTCHASQ NIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIYK ASNLHT GVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGGSGSSGSG GDIQMTQSPSSLSASVGDRVITITC RASQGIRNYLAWYQ QKPGKAPKLLIYA ASTLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISL LQPEDVATYYC QRYNRAPYT FGGQTKVEIKGGSGSSGS GGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYSLSSTLT SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 82
Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 13		
Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctgaaggagagcgccccggcctggtggccccggcggcagcctga gcatcacctgcaccgtgagcggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtgc gccagccccggcaaggcctggagtggtggcatgatctggggcgacggccg catcgactacgccgagccctgaagagccgctgagcatcagcaaggacagcagca agagccaggtgttctggagatgaccagcctgcgcaccgacgacaccgccactact actgcgccccgcagggctacttcccctacgccatggacttctggggccagggcacca gctgaccgtgagcagcgccagcaccaagggccccagcgtgttccccctggcccct agcagcaagagcacatctggcggcacagccgcccctgggctgcctggtcaaggacta cttccccgagcccgtgacagtgcttgaactctggcgccctgaccagcggagtgcat accttccctgccgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtcacag tgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccca gcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagtgcgacaagaccacac ctgtccccctgccctgccctgaactgctgggcggaccctccgtgttctgttcccccc aaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgcctgcgtggtggt ggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtg	SEQ ID NO: 77

	caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaa gggccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccagcagagatgagctga ccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctaccccagcgatatgcg cgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctg tgctggacagcgcagggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggacaagagccg gtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgaggccctgcacaacca ttacaccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatcgtgtgacccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccggggcagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccgcagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgctgcaggccgaggacggccacctaactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcgaggcaccaagctggaaatcaagggac agcccaaggctgccccctcggtcacctgttcccccaagcagcgaggaactgcagg ccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctacctggcgccgtgaccgt ggcctggaaggccgatagctctcccgtaaggccggcgtggaaaccaccaccccca gcaagcagagcaacaacaatacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgag cagtggaaagtcccaccggctctacagctgccaggtcacacacgagggcagcacctg ggaaaagaccgtggccccaccgagtgcagc	SEQ ID NO: 78
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctggtggaaagcggcgaggactggtgcagcccgccagaagcctga gactgagctgcgccgacggcgttcaccttcgacgactacgcatgactgggtccg acaggccccctggcaagggcctggaatgggtgtccgcatcacctggaacagcggcc acatcgactacgccgacagcgtggaaggccggttcacatcagccgggacaacgcc aagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcgggcccaggacaccgccgtgta ctactgcgccaagggtgtcctacctgagcaccgccagcagcctggactactggggcca gggcaccctggtcaccgtgtccagtcaggtccagctgcagcagagcggccctgagct ggtcaagcctggcgccagcgtgaagatcagctgcaaggccagcggctacagcttcac cagctactggatccactggatcaagcagcggcctggccagggcctcgagtggatcgg	SEQ ID NO: 83

	catgatcgacccagcgacggcgagacacggctgaaccagagattccagggcagag ccacctgacctggacgagagcaccagcaccgcctacatgcagctgcggagcccc accagcgaggatagcgccgtgtattatgcacccggctgaaagagtacggcaactacg acagcttacttcgacgtgtggggagccggcaccctcgtgacagtgtcctccgcttcc accaagggccccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcgga acagccgcccctgggctgctgtcaaggactacttcccgagcccgtgacctgtcct ggaactctggtgccctgacaagcggagtgacataccttccctgccgtgctgcagagcag cggcctgtactctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacca gacctacatctgaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggt ggaaccaagagctgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgcccctgaactg ctggcgaggacctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggatacctgatgatcag ccggaccctgaagtacctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggatcccgaagt gaagttcaattggtacgtggacggcggtggaagtgcataacgccaagaccaagcccag agaggaacagtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcacca ggactggctgaacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccag cccctatcgagaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtg tacacactgcctccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcc tcgtgaagggttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagc ccgagaacaactacaagaccaccctcccgtgctggacagcgacggctcatttctct gtacagcaagctgacctggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctg ctctgtgatgcacgaggccctgcacaaccgggttaccagaaagtcctgagcctgagc cctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgaccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggtgagctggttcagcag aagccccgcaacatcccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttacctgacctcagca gcctgcagcccaggatctgccacctactactgccagcagggccacagctaccctt caccttggcgaggacccaagctggaaatcaagggcgagcggcagctccggc agcggcgagacattcagatgacacagtccccagcagcctgtccgccagcgtggg	SEQ ID NO; 84

	cgacagagtgaccatcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctg gtatcagcagaaacctggcaaggcccctaaactgtcatctacgccgccagcacactg cagtctggcgtgccctccagattctccggaagcggctccggcaccgatttcaccctgac aatctcatctctgcagcctgaggacgtggccacatattactgccagagatacaacagag ccccctacacctttggccagggcaccaaggctcgagattaagggcggatccggctcca gcggcagcggaggacgtacgggtggccgctccttcctgttcatcttcctccctccgac gagcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgtctgctgaacaacttctaccctcg ggaggccaaggtgcagtgaaggtggacaacgccctgcagtccggcaactcccagg agtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtctccaccctgac cctgtccaagggcgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgtgaggtgaccacca gggcctgtccagccctgtgaccaagtccttaaccggggcgagtgc	
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 14		
Chuỗi nặng A	HC : QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTSYWIHWIK QRPGQGLEWIGMIDPSDGETRLNQRFFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSSEDSAVYYCTRLKEYGNYSFYFDV WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	SEQ ID NO: 85
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLTCHASQNIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISSL	SEQ ID NO: 86

	QPEDIATYYCQQAHSYPFTFGGGTKLEIKGQPKAAPSV TLFPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	
Chuỗi nặng B	HC: EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSGFSLTDSSINWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGRIDYADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARDGYFPYAMDFWGQGTS VTVSSEVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYA MHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASS LDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQKSL SLSPG	SEQ ID NO: 87
Chuỗi nhẹ B	LC: IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQK PGKAPKLLIYAAATLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ PEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGGSGSSGSGG DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGQSYMH WYQQKAGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYCQQNAEDSRTFGGGTKLEIKGGS GSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF	SEQ ID NO: 88

	YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLS STLTLISKADYEHKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 14		
Chuỗi nặng A	HC: caggtgcagctgcagcagagcgccccgagctggtgaagcccgccgagcgtga agatcagctgcaaggccagcggtacagcttcaccagctactggattcactggatcaa gcagcgccccggccagggcctggagtggatcgccatgatcgacccagcgagcggc gagaccgcctgaaccagcgcttcagggccgcccaccctgaccgtggacgagag caccagcaccgcctacatgcagctgcgcagccccaccagcgaggacagcgccgtgt actactgcacccgcctgaaggagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtgg ggcgccggcaccctggtgaccgtgagcagcgccagcaccaagggccccagcgtgtt ccccctggcccctagcagcaagagcacatctggcgccacagccgcctgggctgcct ggtcaaggactacttccccgagcccgtgacagtgctcctggaactctggcgccctgacc agcggagtgcataccttcctgcccgtgctgcagtcacgagcgcctgtacagcctgagca gcgtggtcacagtgcacagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtga accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcga caagaccacacctgtccccctgcccctgcccctgaactgctggcgggaccctccgtg ttcctgttcccccaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtggtgggtggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcataacgccaaagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacca tcagcaaggccaagggccagcctagagagccccaagtctgcacctgccccccagc agagatgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggtcttac cccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaa gaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacag tggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccattacaccagaagtccctgagcctgagccccggc	SEQ ID NO: 89
Chuỗi nhẹ A	LC:	SEQ ID NO: 90

	gacatccagatgacccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggtccagcag aagcccggaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgcccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttaccctgaccatcagca gcctgcagccccgaggatatgccacctactactgccagcaggcccacagctaccctt caccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaaggacagcccaaggctgccccct cggtcaccctgttcccccaagctctgaggaactgcaggccaacaaggccaccctcgt gtgcctgatcagcgcacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgatagc tctcccgtaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaaca atacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgagcagtggagtcccaccggtc ctacagctgccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggccccca ccgagtgcagc	
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctgaaagagtccggccctggactggtggcccctggcggcagcctgag catcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtccga cagccccctggcaagggcctggaatggctgggcatgatctggggcgacggccggat cgactacgccgacgccctgaagtccggctgagcatcagcaaggacagcagcaaga gccaggtgttcttgaaatgaccagcctgcggaccgacgacaccgccactactact gcgccaggggacggctacttcccctacgccatggatttctggggccagggcaccagcg tgaccgtgtcctccgaagtgcagctggtggaaagcggcggaggcctggtgcagccc ggcagaagcctgagactgagctgcgccgccagcggcttcaccttcagcactacgcc atgcactgggtccgccaggtcccggaaagggactcgagtgggtgtccgccatcacc tggaacagcggccacatcgattacgccgatagcgtggaaggccggttcaccatcagc cgggacaacgccaagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgagagccgagga taccgccgtgtactactgtgccaaggtgtcctacctgagcaccgccagcagcctggact actggggacagggaaccctggtcaccgtgtccagcgttccaccaaggggccccagc gtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggct gcctggtcaaggactacttcccagccccgtgaccgtgtcctggaactctggtgccttg acaagcggagtgcatacttccctgccgtgtgcagagcagcggcctgtactctctga gcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacatctgaacg	SEQ ID NO: 91

	tgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgc gacaagacccacacctgtcctcctgtctgcccctgaactgctggcgaccctccg tgctcctgttcctccaaagcccaaggataacctgatgatcagccggaccctgaagtg acctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagttaattggtacgt ggacggcgtggaagtgcataacccaagaccaagcccagagaggaacagtacaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcgagaaaacc atcagcaaggccaaggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgcctccatgc cgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaagggttctacc cctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaag accaccctcccggtgctggacagcgacggctcatttctgtacagcaagctgaccgt ggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgcacgaggc cctgcacaaccgggtcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgacccagagccccagcagcctgagcgccagcgtggcgacagagt gaccatcacctgtcgggccagccagggcatccggaactacctggcctggtatcagca gaagcccggcaaggcccccaagctgtgatctacgccgccagcacactgcagagcg gcgtgccagcagattcagcggcagcggctccggcaccgacttcacctgacctca gcagcctgcagcccaggacgtggccacctactactgccagcgggtacaacagagcc ccctacaccttcggccagggcaccaaggtggaaatcaaggcggtcttggcagctcc ggctctggcgggcagatcgtgctgacctagtctccgccagcctggcgtgtcttgg gccagagagccacctcagctgcagagccagcgagagcgtggacagctacggcca gagctacatgcattggtatcagcagaaagccggccagcctcctaaactgctcatctacc tgccagcaacctggaatccggcgtgcccgccaggtttccggcagcggcagcagaa ccgatttcacactgacaatcgaccccggtgcagggcaggatgccgccacatattactgt cagcagaacgccgaggacacccggaccttcggcgaggcaccaagctcgagattaa ggcggaagcgggtccagcggcagtggtggcgacgtacggtggcgctccttccgtgtt catcttccctccctccgacgagcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgtgc tgaacaacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtggaaaggtggacaacgcctgc agtcgggaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctact	SEQ ID NO: 92

	ccctgtcctccacctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgc ctgtgaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtcctcaaccggggc gagtgc	
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 15		
Chuỗi nặng A	HC : QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>GY</i> SFTSYWI HWIK QRPQGQGLEWIG MIDPSDGET RLNQRFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL KEYGNYDSFYFDV WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLV KLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	SEQ ID NO: 85
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQNIDVWLSWF QQ KPGNIPKLLIY KASNLHT GVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 86
Chuỗi nặng B	HC: EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAAS GFTFDDYAMHW VRQAPGKGLEWVSAITWNS GHIDY ADSVGRFTISR D NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK VSYLSTASSLDY	SEQ ID NO: 93

	WGQGTLLVTVSSEVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSGF SLTDSSINWVRQPPGKGLEWLGMWGDGRIDYADALK SRLSISKDSSKSQVFLEMTSLRTDDTATYYCARDGYFP YAMDFWGQGTSTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFQ KSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIVLTQSPASLAIVSLGQRATISCRASESVDSYGQSYMH WYQQKAGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYCQQNAEDSRTFGGGTKLEIKGGS GSSGSGGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCASQGIRNY LAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKGG SGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	SEQ ID NO: 94
<u>Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 15</u>		
Chuỗi nặng A	HC: caggtgcagctgcagcagagcggccccgagctggtgaagcccgccgcccagcgtga agatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactggattcactggatcaa gcagcggccccggccagggcctggagtgatcgatcgatcgacccagcgacggc	SEQ ID NO: 89

	gagacccgcctgaaccagcgcttccagggccgcgccaccctgaccgtggacgagag caccagcaccgcctacatgcagctgcgcagccccaccagcgaggacagcgccgtgt actactgacccgcctgaaggagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtgg ggcgccggcaccctgggtgaccgtgagcagcgccagcaccaagggccccagcgtgtt ccccctggccccctagcagcaagagcacatctggcgccacagccgccccctgggctgcct gggtcaaggactacttccccgagccccgtgacagtgtcctggaactctggcgccccctgacc agcggagtgcataccttccctgccgtgctgcagtcagcgccctgtacagcctgagca gcgtgggtcacagtgccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtga accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcga caagaccacacctgtccccctgccccctgccccctgaactgctggcgggaccctccgtg ttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtggtgggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcataacgccaaagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaacca tcagcaaggccaagggccagcctagagagccccaagtctgcacctgccccccagc agagatgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctac cccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaacaactacaa gaccacccccctgtgtggacagcgacggctcatttctctggtgtccaagctgacag tggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gcctgcacaaccattacaccagaagtccctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatccagatgacccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggttccagcag aagccccggcaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttacctgaccatcagca gcctgcagcccagggatatcgccacctactactgccagcagggcccacagctaccctt caccttggcgaggcaccgaagctggaaatcaaggacagcccaaggctgccccct cgggtaccctgttcccccaagctctgaggaactgcaggccaacaaggccaccctcgt gtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgatagc	SEQ ID NO: 90

	tctcccgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaaca atacgccgcagcagctacctgagcctgacccccgagcagtggaggtcccaccggtc ctacagctgccaggtcacacacgagggcagcaccgtggaaaagaccgtggcccca ccgagtgcagc	
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctggtggaaagcggcggaggactggtgcagcccggcagaagcctga gactgagctgcgccgcagcggcttcaccttcgacgactacgcatgactgggtccg acaggccccctggcaagggcctggaatgggtgtccgcatcacctggaacagcggcc acatcgactacgccgacagcgtggaaggccggtcaccatcagccgggacaacgcc aagaacagcctgtacctgcagatgaacagcctgcggggccgaggacaccgccgtgta ctactgcgccaaggtgtcctacctgagcaccgccagcagcctggactactggggcca gggcaccctggtcaccgtgtcctccgaagtgcagctgaaagagtccggccctggcct ggtggccccctggcggcagcctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgacc gacagcagcatcaactgggtccgccagcctcccgaaagggactcgagtggctggg catgatctggggcgacggccgatcgattacgccgatgccctgaagtccggctgag catcagcaaggacagcagcaagagccaggtgttcttgaaatgaccagcctgagaac cgacgacaccgccacctactactgtgccccggacggctacttcccctacgccatggat ttctggggacaggggaaccagcgtgaccgtgtccagcgttccaccaagggccccagc gtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgccctgggt gcctggtcaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctggtgcctg acaagcggagtgataccttccctgccgtgctgcagagcagcggcctgtactctga gcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacatctgaacg tgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaagtggaaccaagagctgc gacaagaccacacctgtcctcctgtcctgcccctgaactgctggcgggaccctccg tgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccctgaagtg acctgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgt ggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaac agcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggctgaacggc aaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcgagaaaacc atcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgcctccatgc	SEQ ID NO: 95

	cgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaagggcttctacc cctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaag accaccctcccgtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaagctgaccgt ggacaagtcccgtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgcacgaggc cctgcacaaccgggtcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatcgtgtgacctagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccgggccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgtgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgccggccagattcagcggcagcggcagcagaaccgactca ccctgaccatgaccccggtgcaggccgaggacgccgccacctactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaagggcg gctccggcagcagcggctctggcggcgatatccagatgacctagcagccagggcat ctgagcggcagcgtggcgacagagtaccatcacctgtagagccagccagggcat ccggaactacctggcttggtatcagcagaaccggaaaggccctaaactgctcatc tacgccgccagcaccctgcagtccggcgtgccaagcagattctccggctctggcagc ggcaccgatttcacactgacaatcagcagcctgcagcccaggatgtggccacctatt attgccagagataacaacagagccccctacaccttcggccagggcaccaaggtcgaga ttaagggcggaagcggcagctccggctccggcgacgtacggtggcgcctccttcg tgttcattctccctcccgacgagcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgc tgctgaacaacttctacctcgggaggccaaggtgcagtggaggtggacaacgcc tgcatccggcaactccaggagtcggtcaccgagcaggactccaaggacagcacct actccctgtctccacctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgta cgctgtgaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttaaccgg ggcgagtgc	SEQ ID NO: 96
<u>Trình tự axit amin Protein Liên Kết 16</u>		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLKESGPGLVAPGGSLSITCTVS<i>GFS</i>LDSSINWVRQ PPGKGLEWL<i>GMIWGDGR</i>IDYADALKSRLSISKDSSKSQ	SEQ ID NO: 73

	VFLEMTSLRTDDTATYYCARDGYFPYAMDFWGQGTS VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ A	LC: DIVLTQSPASLA VSLGQRATISCRASESVDSYGQSYMH WYQQKAGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYCQQNAEDSRFTGGGGTKLEIKGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 74
Chuỗi nặng B	HC: EVQLKESGPGLVAPGGSL SITCTVSGFSLTDSSINWVRQ PPGKGLEWLGMIWGDGRIDYADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARDGYFPYAMDFWGQGTS VTVSSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYSFTSYW IHWIKQRPQGQGLEWIGMIDPSDGETRLNQRFGGRATLT VDESTSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRLKEYGNYDSFY FDVWGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL	SEQ ID NO: 68

	PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNRFQKSL SLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLTCHASQNIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIYKASNLTHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYCQQAHSYPFTFGGGTKLEIKGSGSGSGSG GDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDSYGQSYM WYQQKAGQPPKLLIYLASNLESGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYCQQNAEDSRTFGGGTKLEIKGGS GSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	SEQ ID NO: 69
<u>Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 16</u>		
Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctgaaggagagcggcccccggcctggtggcccccggcggcagcctga gcatcacctgcaccgtgagcggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtgc gccagccccccggcaagggcctggagtggctgggcatgatctggggcgacggccg catcgactacgccgacgccctgaagagccgcctgagcatcagcaaggacagcagca agagccaggtgttcttgagatgaccagcctgcgcaccgacgacaccgccactact actgcgcccgcgacggctacttcccctacgcatggacttctggggccagggcacca gcgtgaccgtgagcagcggcagcaccagcaaggggcccagcgtgtccccctggcccct agcagcaagagcacatctggcggcacagccgccctgggctgcctggtcaaggacta cttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcggcctgaccagcggagtgc accttccctgccgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtcacag tgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtgaaccacaagccca gcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgccctgcccctgaactgctggggcgaccctccgtgttctgttcccc	SEQ ID NO: 77

	aaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtacctgcgtggtggt ggacgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagt caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaaccatcagcaaggccaa gggcccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccccagcagagatgagctga ccaagaaccagggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctaccccagcgatatcgc cgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctg tgtggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacagtggacaagagccg gtggcagcagggaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgcacaacca ttacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggcccagagagcc accatcagctgccgggcccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccgccagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgctgcaggccgaggacgccccacctactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaagggac agcccaaggctgccccctcggtcacctgttcccccaagcagcaggaactgcagg ccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgt ggcctggaaggccgatagctctcccgtaaggccggcgtggaaaccaccacccccca gcaagcagagcaacaacaatacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgag cagtggaaagtcaccggctcctacagctgccaggtcacacacgagggcagcacctg ggaaaagaccgtggccccaccgagtgacgc	SEQ ID NO: 78
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctgaaagagtccggccctggactggtggcccctggcggcagcctgag catcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtccga cagccccctggcaagggcctggaatggctgggcatgatctggggcgacggccgat cgactacgccgacgccctgaagtcggctgagcatcagcaaggacagcagcaaga gccaggtgttctggaaatgaccagcctgcggaccgacgacaccgccacctactact	SEQ ID NO: 97

	gcgccagggacggctacttcccctacgccatggatttctggggccagggcaccagcg tgaccgtgtccagtcaggtccagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctg gcgccagcgtgaagatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactgga tccactggatcaagcagcggcctggccagggcctcgagtggatcggaatgatcgacc ccagcgacggcgagacacggctgaaccagagattccagggcagagccaccctgac cgtggacgagagcaccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgag gacagcgccgtgtactactgacccggctgaaagaatacggcaactacgacagcttct acttcagctgtggggagccggcaccctggtcaccgtgtctagcgttccaccaaggg ccccagcgtgttcctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgc cctgggctgcctggtaaggactacttcccagccccgtgaccgtgtcctggaactctg gtgccctgacaagcggagtgcataccttccctgccgtgctgcagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacat ctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaagtggaaccca agagctgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgccccctgaactgtgggcgg accctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccc ctgaagtgcacctgcgtgggtgggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagtcaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaac agtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgtgcaccaggactggct gaacggcaaagagtacaagtgaagggtgtccaacaaggccctgccagccccctatcga gaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgc ctccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaagg gcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca actacaagaccacccctcccgtgtggacagcgacggctcattcttctgtacagcaag ctgaccgtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgc acgaggccctgcacaaccgggttaccacagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgaccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggttccagcag aagcccggcaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttaccctgacctcagca	SEQ ID NO: 70

	gcctgcagccccgaggatatcgccacctactactgccagcaggeccacagctaccctt caccttcggcgaggacccaagctggaaatcaagggcggcagcggcagctccggct ctggcggcgatatcgtgctgaccagctctccgcctccctggcgtgtctctgggccag agagccaccatcagctgccggggcagcgagagcgtggacagctacggccagagct acatgcactggatatcagcagaaggccggacagccccctaaactgctcatctacctggc ctccaacctggaaagcggcgtgcccgcaggttttcggcgagcggtccagaaccga cttcacctgacaatcgacccgtgcaggccgaggacgccgccacataattactgtcag cagaacgccgaggacagcagaacctttggcggcggaacaaagctcgagattaaggg cggctccggctccagcggtatctggcgacgtacgggtggcgctccttccgtgtcatct tcctccctccgacgagcagctgaagtcggcaccgcctccgtggtgtgtctgtgaa caacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgaaggtggacaacgccctgcagtc cggcaactcccaggagtcggtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactcct gtcctccacctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgt gaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttcaaccggggcgag tgc	
<u>Trình tự axit amin Protein Liên Kết 17</u>		
Chuỗi nặng A	HC : QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS<i>GYSF</i>TSYWIHWIK QRPGQGLEWIG<i>MIDPSDGET</i>RLNQRFGGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL<i>KEYGNYDSFYFDV</i> WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSPSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLV SLTQVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	SEQ ID NO: 85

Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQNIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIY KASNLHT GVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 86
Chuỗi nặng B	HC: EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVS GFSLTDSSINWVRQ PPGKGLEWLGM MIWGDGRIDY ADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD DGYFPYAMDFW GQGTS VTVSSQVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS GYSFTSYW IHWIK QRPQG LEWIGMIDPSDGET RLNQRFQGRATLT VDESTSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL KEYGNYDSFY FDV WGAGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSVVTVPPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRFTQKSL SLSPG	SEQ ID NO: 68
Chuỗi nhẹ B	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQNIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIY KASNLHT GVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKGGSGSSGSG GDIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYMH	SEQ ID NO: 69

	WYQQKAGQPPKLLIY <i>LASNLES</i> GVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC <i>QQNAEDSRT</i> FGGGTKLEIKGGS GSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLISKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
<u>Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 17</u>		
Chuỗi nặng A	HC: caggtgcagctgcagcagagcggccccgagctggtgaagcccgccgacgcgtga agatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactggattcactggatcaa gcagcgcgcccgccaggcctggagtggatcgcatgatcgacccagcgacggc gagaccgcctgaaccagcgttcaggcgccaccctgaccgtggacgagag caccagcaccgcctacatgcagctgcgcagccccaccagcgaggacagcgccgtgt actactgcacccgcctgaaggagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtgg ggcgccggcaccctggtgaccgtgagcagcgccagcaccaaggccccagcgtgtt cccctggcccctagcagcaagagcacatctggcgccacagccgcctggggtgcct ggtcaaggactacttccccgagcccgtagcagtgctctggaactctggcgccctgacc agcggagtgcataccttcctgccgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagca gcgtggtcacagtgccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtga accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcga caagaccacacctgtccccctgccctgccctgaactgctggcgccgaccctccgtg ttctgttcccccaagcccagacaccctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagtcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccatcgagaaaacca tcagcaaggccaaggccagcctagagagccccaagtctgcacctgccccccagc agagatgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctac ccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaa gaccacccccctgtgctggacagcgacggctcatttctctggtgtccaagctgacag	SEQ ID NO: 89

	tggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccattacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: Gacatccagatgaccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccat cacctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggtccagca gaagcccggaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccgg cgtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttaccctgacctcagc agcctgcagcccgaggatatgccacctactactgccagcaggccacagctacccc ttaccttcggcggaggcaccgaagctggaaatcaaggacagcccaaggctgcccc tcggtcacctgttcccccaagctctgaggaactgcaggccaacaaggccacctcg tgtgctgatcagcgacttctacctggcgccgtgaccgtggcctggaaggccgatag ctctccgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaaca aatacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgagcagtggaaagtcaccgggt cctacagctgccaggctcacacacgaggcagcaccgtggaaaagaccgtggcccc accgagtgcagc	SEQ ID NO: 90
Chuỗi nặng B	HC : gaggtgcagctgaaagagtccggccctggactggtggcccctggcggcagcctgag catcacctgtaccgtgtccggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtccga cagccccctggcaagggcctggaatggctgggcatgatctggggcgacggccgat cgactacgccgacgccctgaagtccggctgagcatcagcaaggacagcagcaaga gccaggtgttcttgaaatgaccagcctgcggaccgacgacaccgccacctactact gcgccagggacggctacttcccctacgccatggatttctggggccagggcaccagcg tgaccgtgtccagtcaggtccagctgcagcagagcggccctgagctggtaagcctg gcgccagcgtgaagatcagctgcaaggccagcggctacagcttcaccagctactgga tccactggatcaagcagcggcctggccagggcctcgagtggatcggaatgatcgacc ccagcgacggcgagacacggctgaaccagagattccagggcagagccacctgac cgtggacgagagcaccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgag gacagcgccgtgtactactgcacccggctgaaagaatacggcaactacgacagcttct acttcagcgtgtggggagccggcaccctggtcaccgtgtctagcgcttcaccaaggg ccccagcgtgtccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgc	SEQ ID NO: 97

	cctgggctgcctggtcaaggactactttcccagccccgtgaccgtgtcctggaactctg gtgccctgacaagcggagtgcataccttcctgccgtgctgcagagcagcggcctgta ctctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacat ctgcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaacca agagctgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgcccctgaactgtggcg accctccgtgttcctgttcctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccc ctgaagtgcctgcgtggtggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagttcaa ttggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaac agtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggct gaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcga gaaaaccatcagcaaggccaagggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgc ctccatgccgggacgagctgaccaagaaccagggtgtccctgtggtgcctcgtgaagg gcttctaccctccgatatgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca actacaagaccacccctcccgctgtggacagcgacggctcattcttctgtacagcaag ctgaccgtggacaagtcgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgc acgaggccctgcacaaccgggttaccacagaagtcctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatccagatgacccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc accctgacctgccagccagccagaacatcgacgtgtggctgagctggttcagcag aagccccgcaacatccccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttaccctgaccatcagca gcctgcagcccaggatatcgccacctactactgccagcagggcccacagctacccctt caccttggcgaggacccaagctggaaatcaagggcggcagcggcagctccggct ctggcggggatctgtgtgaccagcttcccgcctccctggcgtgtctctgggccag agagccaccatcagctgccgggcccagcagagcgtggacagctacggccagagct acatgcactgggtatcagcagaaggccggacagccccctaaactgtcatctacctggc ctccaacctggaaagcggcgtgcccgccaggttttccggcagcggctccagaaccga cttcacctgacaatcgacccccgtgcaggccgaggacggccacatattactgtcag cagaacgccgaggacagcagaacctttggcgggcgaacaaagctcagattaagg cggtccggctccagcggatctggcgggacgtacggtggcgcctccttccgtgtcatct	SEQ ID NO: 70

	tccctccctccgacgagcagctgaagtcggcaccgcctccgtggtgtgtctgctgaa caacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgcctgcagtc cggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactccct gtctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgt gaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttcaaccggggcgag tgc	
<u>Trình tự axit amin Protein Liên Kết 18</u>		
Chuỗi nặng A	HC : EVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVS GFSLTDSSIN WVRQ PPGKGLEWLGM MIWGDGRIDY ADALKSRLSISKDSSKSQ VFLEMTSLRTDDTATYYCARD DGYFPYAMDF WGQGS VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	SEQ ID NO: 73
Chuỗi nhẹ A	LC: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYM H WYQQKAGQPPKLLIY LASNLE SGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC QQNAEDSRT FGGGTKLEIKGQP KAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVA WKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQ WKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 74
Chuỗi nặng B	HC:	SEQ ID NO: 62

	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS<i>GY</i><i>SFTSYWI</i>HWIK QRPQGQLEWIG<i>MIDPSDGET</i>RLNQRFGGRATLTVD TSTAYMQLRSPTSSEDSAVYYCTRL<i>KEYGNYDSFY</i>FDV WGAGTLVTVSSEVQLKESGPGLVAPGGSLITCTV<i>SGF</i> <i>SLTDSSIN</i>WVRQPPGKGLEWLGM<i>MIWGDGRID</i>YADALK SRLSISKDSSKSQVFLEMTSLRTDDTATYYCARD<i>DGYFP</i> <i>YAMDF</i>WGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNRF TQKSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIVLTQSPASLAIVSLGQRATIS<i>CRASESVDSYGQSYMH</i> WYQQKAGQPPKLLIY<i>LASNLE</i>SGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC<i>QQNAEDSRT</i>FGGGTKLEIKGGS GSSGSGGDIQMTQSPASLSVSVGDTITLT<i>CHASQNIDV</i> <i>WLSWFQ</i>QKPGNIPKLLIY<i>KASNLHT</i>GVPSRFSGSGSGT GFTLTISLQPEDIAATYYC<i>QQAHSYPFT</i>FGGGTKLEIKG GSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	SEQ ID NO: 63
<u>Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 18</u>		

Chuỗi nặng A	HC: gaggtgcagctgaaggagagcggccccggcctgggtggccccggcggcagcctga gcatcacctgcaccgtgagcggcttcagcctgaccgacagcagcatcaactgggtgc gccagccccccggcaagggcctggagtggctgggcatgatctggggcgacggccg catcgactacgccgacgccctgaagagccgcctgagcatcagaaggacagcagea agagccaggtgttctggagatgaccagcctgcgcaccgacgacaccgccactact actgcgcccgcgacggctacttcccctacgccatggacttctggggccagggcacca gcgtgaccgtgagcagcggcagcaccaagggccccagcgtgttccccctggcccct agcagcaagagcacatctggcggcacagccgccctgggctgcctgggtcaaggacta cttccccgagcccgtgacagtgtcctggaactctggcggcctgaccagcggagtgc accttccctgccgtgctgcagtccagcggcctgtacagcctgagcagcgtggtcacag tgcccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgaacgtgaaccacaagccca gcaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaagagctgcgacaagaccacac ctgtccccctgccctgccccctgaactgctggggcgaccctccgtgttctgttcccc aaagcccaaggacaccctgatgatcagccggacccccgaagtgacctgcgtgggtgt ggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgga agtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaacagcacctaccggg tggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggactggctgaacggcaaagagtacaagt caaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaacctcagcaaggccaa gggccagcctagagagccccaagtctgcaccctgccccccagcagagatgagctga ccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggttctacccagcgatatgc cgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactacaagaccacccccctg tgctggacagcgacggctcatttctctggtgtccaagctgacagtggacaagagccg gtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcagaggccctgcacaacca ttacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	SEQ ID NO: 77
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccgggccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccggcagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca	SEQ ID NO: 78

	ccctgaccatcgaccccgtagggccgaggacgccgccactactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcgaggacccaagctggaaatcaagggac agcccaaggctgccccctcggtcacctgttcccccaagcagcgaggaactgcagg ccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgt ggcctggaaggccgatagctctcccgtagggccggcgtggaaaccaccacccccca gcaagcagagcaacaacaatacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgag cagtggaaagtcccaccggctctacagctgccaggtcacacacgagggcagcaccgt ggaaaagaccgtggccccaccgagtgacg	
Chuỗi nặng B	HC : caggtgcagctgcagcagagcggccctgagctggtcaagcctggcgccagcgtgaa gatcagctgcaaggccagcggctacagcttaccagctactggatccactggatcaag cagcggcctggccagggcctggaatggatcggcatgatcagccccagcgacggcga gacacggctgaaccagagattccagggcagagccaccctgaccgtggacgagagca ccagcaccgctacatgcagctgcggagccccaccagcgaggacagcgccgtgtac tactgaccccggtgaaagagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtggg gagccggcaccctggtcaccgtgtccagcgaagtgcagctgaaagaaagcggccct ggcctggtggccccctggcgggcagcctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttcagcc tgaccgacagcagcatcaactgggtccgacagccccctggcaaggccctcagtggtg ctgggaatgatctggggcgacggccggatcgactacgccgacgccctgaagtcccg gctgagcatcagcaaggacagcagcaagagccaggtgttcttggaatgaccagcct gcggaccgacgacaccgccactactactgcgccagggacggctacttcccctacgc catggatttctggggccagggcaccagcgtgaccgtgtcctctgcttccaccaagggc cccagcgtgttccctctggccccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc ctgggctgcctggtaaggactacttcccagccccgtgaccgtgtcctggaactctgg tgccctgacaagcggagtgcataccttccctgccgtgctgcagagcagcggcctgtac tctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacatct gcaactgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaag agetgcgacaagaccacacctgtcctccctgtcctgccccctgaactgctggggcgac cctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggatacctgatgatcagccggacccct gaagtgcactgcgtggtggtggacgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtcaatt	SEQ ID NO: 66

	ggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaaca gtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggctg aacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcgag aaaaccatcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgcc tccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaaggg cttctaccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacctccctgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaagc tgaccgtggacaagtcccgtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgca cgaggccctgcacaaccgggtcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: Gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccggggccagcgagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccgccagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgctgcaggccgaggacggccacctactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaagggcg gctccggcagcagcggctctggcggcgatatccagatgaccagtcctcccgctccc tgagcgtgtccgtggcgacaccatcacctgacatgccacgccagccagaacatcg acgtgtggctgagctggttccagcagaagcctggcaacatccctaagctgctcatctat aaggcctccaacctgcacaccggcgtgccagcaggtttccggctctggcagcggc accggctttacctgacaatcagcagcctgcagcccaggatatgccacatattactg tcagcagggccacagctaccccttcaccttggcggcggaacaaagctcgagattaag ggcggcagcgggaagctccggctccggcgagctacgggtggcgtccttccgtgttc atcttccctccctccgacgagcagctgaagtccggcaccgcctccgtggtgtgtctgt gaacaacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgccctgca gtccggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactc cctgtctccacctgacctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgtgaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttcaaccggggc gagtgc	SEQ ID NO: 67
Trình tự axit amin Protein Liên Kết 19		

Chuỗi nặng A	HC : QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>GYSFTSYWIHWIK</i> QRPGQGLEWIG <i>MIDPSDGET</i> RLNQRFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL <i>KEYGNYDSFYFDV</i> WGAGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVCTLPSSRDELTKNQVSLSCAVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVS KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	SEQ ID NO: 85
Chuỗi nhẹ A	LC: DIQMTQSPASLSVSVGDTITLTCH <i>ASQ</i> NIDVWLSWFQQ KPGNIPKLLIYK <i>ASN</i> LHTGVPSRFSGSGSGTGFTLTISL QPEDIATYYC <i>QQAHSYPFT</i> FGGGTKLEIKGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSS PVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRS YSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	SEQ ID NO: 86
Chuỗi nặng B	HC: QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS <i>GYSFTSYWIHWIK</i> QRPGQGLEWIG <i>MIDPSDGET</i> RLNQRFQGRATLTVDES TSTAYMQLRSPTSEDSAVYYCTRL <i>KEYGNYDSFYFDV</i> WGAGTLTVSSEVQLKESGPGLVAPGGSLITCTVSGF <i>SLTDSSINWVRQPPGKGLEWLGMWGDGRIDYADALK</i> SRLSISKDSSKSQVFLEMTSLRTDDTATYYCARDGYFP <i>YAMDFWGQGT</i> SVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT	SEQ ID NO: 62

	AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVS LWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNRFTQ KSLSLSPG	
Chuỗi nhẹ B	LC: DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS CRASESVDSYGQSYM H WYQQKAGQPPKLLIY LASNLE SGVPARFSGSGSRTDFT LTIDPVQAEDAATYYC QQNAEDSRT FGGGTKLEIKGGS GSSGSGGDIQMTQSPASLSVSVGDTITLT CHASQNIDV WLSWF QQKPGNIPKLLIY KASN LHTGVPSRFSGSGSGT GFTLTISSLQPEDIATYYC QQAHSYPFT FGGGTKLEIKG GSGSSGSGGRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	SEQ ID NO: 63
<u>Trình tự nucleotit Protein Liên Kết 19</u>		
Chuỗi nặng A	HC: caggtgcagctgcagcagagcggccccgagctggtgaagcccgccgagcgtga agatcagctgcaaggccagcggtacagcttcaccagctactggattcactggatcaa gcagcggccccggccaggcgctggagtgatcggeatgatcgacccagcgacggc gagacccgctgaaccagcgcttcaggcgccgcccaccctgacctggacgagag caccagcaccgcctacatgcagctgcgcagccccaccagcgaggacagcgccgtgt actactgacccgctgaaggagtacggcaactacgacagcttctacttcagctgtgg ggcgccggcaccctggtgacctgtagcagcgccagcaccaaggggccccagcgtgtt	SEQ ID NO: 89

	ccccctggcccctagcagcaagagcacatctggcggcacagccgccctgggctgcct gggtcaaggactacttccccgagcccgtagcagtgctctggaactctggcgccctgacc agcggagtgcataccttccctgccgtgctgcagtcagcggcctgtacagcctgagca gctggtgcacagtgccagcagcagcctgggcacccagacctacatctgcaacgtga accacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaggtggaacccaagagctgcga caagaccacacctgtccccctgccctgccctgaactgctggcgggaccctccgtg ttcctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatcagccggacccccgaagtga cctgcgtggtgggtggacgtgtccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtg gacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaaca gcacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccaggactggctgaacggca aagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcccccatcgagaaaacca tcagcaaggccaagggccagcctagagagccccaagtctgcacctgccccccagc agagatgagctgaccaagaaccaggtgtccctgagctgcgccgtgaagggtcttac cccagcgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccgagaacaactaaca gaccacccccctgtgctggacagcgacggctcattcttctggtgtccaagctgacag tggacaagagccggtggcagcagggcaacgtgttcagctgcagcgtgatgcacgag gccctgcacaaccattacaccagaagtcctgagcctgagccccggc	
Chuỗi nhẹ A	LC: gacatccagatgaccagagccccgccagcctgagcgtgtccgtgggcgataccatc acctgacctgccacgccagccagaacatcgacgtgtggctgagctgggtccagcag aagcccggcaacatcccaagctgctgatctacaaggccagcaacctgcacaccggc gtgccagcagattcagcggctctggcagcggcaccggctttacctgacctcagea gcctgcagcccaggatatgccacctactactgccagcaggcccacagctacctctt caccttcggcggaggcaccaagctggaaatcaaggagcagcccaaggtgccccct cggtcacctgttcccccaagctctgaggaactgcaggccaacaaggccacctcgt gtgcctgatcagcgacttctacctggcgccgtgacctggcctggaaggccgatagc tctccgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccccagcaagcagagcaacaaca atacgccgccagcagctacctgagcctgacccccgagcagtggaagtcccaccggtc ctacagctgccaggtcacacagagggcagcaccgtggaaaagaccgtggcccca ccgagtgcagc	SEQ ID NO: 90

Chuỗi nặng B	HC : caggtgcagctgcagcagagcgccctgagctggtcaagcctggcgccagcgtgaa gatcagctgcaaggccagcggtacagcttcaccagctactggatccactggatcaag cagcggcctggccagggcctggaatggatcggcacgatcgacccagcgacggcga gacacggctgaaccagagattccagggcagagccacctgaccgtggacgagagca ccagcaccgcctacatgcagctgcggagccccaccagcgaggacagcgccgtgtac tactgcacccggctgaaagagtacggcaactacgacagcttctacttcgacgtgtggg gagccggcaccctggtcaccgtgtccagcgaagtgcagctgaaagaaagcgccct ggcctggtggccctggcggcagcctgagcatcacctgtaccgtgtccggcttcagcc tgaccgacagcagcatcaactgggtccgacagccccctggcaaggcctcgagtgg ctgggaatgatctggggcgacggccggatcgactacgccgacgccctgaagtccg gctgagcatcagcaaggacagcagcaagagccaggtgttcttgaaatgaccagcct gcggaccgacgacaccgccactactactgcgccagggacggctacttcccctacgc catggatttctggggccagggcaccagcgtgaccgtgtcctctgcttccaccaagggc cccagcgtgttccctctggcccctagcagcaagagcacatctggcggaacagccgcc ctgggctgcctggtcaaggactacttcccagcccgtgaccgtgtcctggaactctgg tgccctgacaagcggagtgcataccttccctgccgtgctgcagagcagcgccctgtac tctctgagcagcgtggtcaccgtgccaagcagcagcctgggcacccagacctacatc gcaacgtgaaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagaaggtggaaccaag agctgcgacaagaccacacctgtctcctgtctgcccctgaactgtggcgggac cctccgtgttctgttccctccaaagcccaaggataccctgatgatcagccggaccct gaagtgcctgcgtggtggtggacgtgtccacgaggatcccgaagtgaagtcaatt ggtacgtggacggcgtggaagtgcataacgccaagaccaagcccagagaggaaca gtacaacagcacctaccgggtggtgtccgtgctgacagtgtgcaccaggactggctg aacggcaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgccagcccctatcgag aaaacctcagcaaggccaaggggccagccccgcgagcctcaggtgtacacactgcc tccatgccgggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgtggtgcctcgtgaaggg cttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagagcaacggccagcccagagaaca ctacaagaccacccctcccgtgctggacagcgacggctcattcttctgtacagcaagc	SEQ ID NO: 66
-----------------	--	-------------------------

	tgaccgtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttcagctgctctgtgatgca cgaggccctgcacaaccgggtcaccagaagtccctgagcctgagccctggc	
Chuỗi nhẹ B	LC: gacatcgtgctgaccagagccctgccagcctggccgtgtctctgggccagagagcc accatcagctgccgggccagcagagcgtggacagctacggccagagctacatgca ctggtatcagcagaaggccggccagcccccaagctgctgatctacctggccagcaa cctggaaagcggcgtgcccggcagattcagcggcagcggcagcagaaccgacttca ccctgaccatcgaccccgagcggcgaggacgcccacactactactgccagcag aacgccgaggacagccggaccttcggcgaggcaccaagctggaaatcaagggcg gctccggcagcagcggctctggcgcgatatccagatgaccagtcccccgcctccc tgagcgtgtccgtgggcgacaccatcacctgacatgccacgccagccagaacatcg acgtgtggctgagctgggtccagcagaagcctggcaacatccctaagctgctcatctat aaggcctccaacctgcacaccggcgtgcccagcaggtttccggctctggcagcggc accggctttaccctgacaatcagcagcctgcagcccaggatatgccacatattactg tcagcaggcccacagctaccccttcacctttggcggcggaacaaagctcgagattaag ggcggcagcgggaagctccggctccggcgacgtacggtggcgctccttcctgtgttc atcttcctccctccgacgagcagctgaagtccggcacgcctccgtggtgtgtctgct gaacaacttctaccctcgggaggccaaggtgcagtgggaaggtggacaacgcctgca gtccggcaactcccaggagtccgtcaccgagcaggactccaaggacagcacctactc cctgtcctccacctgaccctgtccaagggcgactacgagaagcacaaggtgtacgcc tgtgaggtgaccaccagggcctgtccagccctgtgaccaagtccttcaaccggggc gagtgc	SEQ ID NO: 67

Bảng 4: Trình tự CDR của protein liên kết

Ab	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_L1	CDR_L2	CDR_L3
Kháng- Her2	GFNIKDTY (SEQ ID NO:25)	IYPTNGYT ID (SEQ NO:26)	SRWGGDGFYAMDY (SEQ ID NO:27)	QDVNTA (SEQ ID NO:43)	SAS (SEQ NO:44)	QQHYTTPTPT ID (SEQ NO:45)
Kháng-CD3	GFFTTKAW (SEQ ID NO:34)	IKDKSNS ID (SEQ NO:35)	RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO:36)	QSLVHNNANTY (SEQ ID NO:52)	KVS (SEQ NO:53)	GQGTQYP ID (SEQ NO:54)
Kháng- CD3-2	GFFTTKAW (SEQ ID NO:34)	IKDKSNS ID (SEQ NO:35)	RGVYYALSPFDY (SEQ ID NO:36)	QSLVHNNNGNTY (SEQ ID NO:149)	KVS (SEQ NO:53)	GQGTQYP ID (SEQ NO:54)
Kháng- CD19	GYAFSSYW (SEQ ID NO:37)	IWPGDGD ID (SEQ NO:38)	ARRETTVGRYYA MD (SEQ ID NO:39)	QSVDDYDGDSY (SEQ ID NO:55)	DAS (SEQ NO:56)	QQSTEDPWT ID (SEQ NO:57)
Kháng- CD20	GYTFTSYN	IYPGNGDT	ARSTYYGGDWYFN V	SSVS (SEQ ID NO:123)	ATS	QQWTSNP

Ab	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_L1	CDR_L2	CDR_L3
	(SEQ ID NO:120)	ID(SEQ NO:121)	ID(SEQ ID NO:122)		(SEQ ID NO:124)	ID(SEQ NO:125)
Kháng-CD28-1	GYTFTSY	IYPGNVNT	TRSHYGLDWNFDV	QNIYVW	KAS	QQGQTYPYT
	(SEQ ID NO:28)	ID(SEQ NO:29)	ID(SEQ ID NO:30)	(SEQ ID NO:46)	(SEQ ID NO:47)	ID(SEQ NO:48)
Kháng-CD28-2	GFSLSDYG	IWAGGGT	ARDKGYSYYSMD	ESVEYYVTSL	AAS	QQRKVPYT
	(SEQ ID NO:31)	ID(SEQ NO:32)	ID(SEQ ID NO:33)	(SEQ ID NO:49)	(SEQ ID NO:50)	ID(SEQ NO:51)
Kháng-CD38	GYTFTDYW	IYPGDGDT	ARGDYYGSNSLDY	QDVSTV	SAS	QQHYSPPYT
	(SEQ ID NO:40)	ID(SEQ NO:41)	ID(SEQ ID NO:42)	(SEQ ID NO:58)	(SEQ ID NO:44)	ID(SEQ NO:59)
Kháng-LAMP1	GYFTNINH	AIYPNGDAP	ANWDVAFAY	KASQDIDRYMA	DTSTLQS	LQYDNLWT
	(SEQ ID NO:126)	ID(SEQ NO:127)	ID(SEQ ID NO:128)	(SEQ ID NO:138)	(SEQ ID NO:139)	ID(SEQ NO:140)
Kháng-TNFα	GFTFDDYAMH	AITWNSGHID	VSYLSTASSLDY	RASQGIRNYLA	AASTLQS	QRYNRAPYT
			(SEQ ID NO:131)	(SEQ ID NO:141)		

Ab	CDR_H1	CDR_H2	CDR_H3	CDR_L1	CDR_L2	CDR_L3
	(SEQ ID:129)	(SEQ ID:130)			(SEQ ID:178)	(SEQ ID:142)
Kháng-IL4	GYSFTSYWH	MIDPSDGET	LKEYGNYDSFYFDV	HASQNIDVWLS	KASNLHT	QQAHSYPFT
	(SEQ ID:132)	(SEQ ID:133)	(SEQ ID NO:134)	(SEQ ID NO:143)	(SEQ ID:179)	(SEQ ID NO:144)
Kháng-IL13	GFSLTDSSIN	MIWGDGRID	DGYFPYAMDF	RASESVDSYGQSYLASNLES	QQAEDSRT	
	(SEQ ID:135)	(SEQ ID:136)	(SEQ ID NO:137)	MH (SEQ ID NO:145)	(SEQ ID:146)	(SEQ ID NO:147)

Bảng 5: Trình tự VH/VL của protein liên kết

Ab	VH (protein)	VL (protein)
Khán g- Her2	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG <i>FNIKDTY</i> HWVRQAPGKGLEWVARIY <i>PTNGY</i> TRYADSVKGRFTISADTSKNT AYLQMNSLRAEDTAVYYC <i>SRWGGDG</i> <i>FYAMDY</i> WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:150)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC RAS <i>QDVNT</i> AVAWYQQKPGKAP KLLIY <i>SAS</i> FLYSGVPSRFSGSRSG TDFTLTISLQPEDFATYYC <i>QQH</i> <i>YTPPT</i> FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:151)
Khán g-CD3	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASG <i>FTFTKAW</i> MHWVRQAPGKQLEWVAQ <i>IKDKSNS</i> YATYYADSVKGRFTISRDDS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <i>RGVY</i> <i>YALSPFDY</i> WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:152)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCK SS <i>QSLVHNN</i> ANTYLSWYLQKPG QSPQSLIY <i>KV</i> SNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY <i>CGQGTQYP</i> FTFGSGTKVEIK (SEQ ID NO:153)
Khán g- CD3-2	QVQLVESGGGVVQPGSLRLSCAASG <i>FTFTKAW</i> MHWVRQAPGKGLEWVAQ <i>IKDKSNS</i> YATYYADSVKGRFTISRDN KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC <i>RGVY</i> <i>YALSPFDY</i> WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:154)	DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCK SS <i>QSLVHNN</i> GNNTYLSWYLQKPG QSPQLLIY <i>KV</i> SNRFSGVDPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYY <i>CGQGTQYP</i> FTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:155)
Khán g- CD19	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG <i>YAFSSYWMN</i> WVRQAPGQGLEWIGQI <i>WPGDGD</i> TNYNQKFGRATLTAD STAYMELSSLRSED TAVYYC <i>ARRETT</i>	DLVLTQSPASLAVSPGQRATITC KAS <i>QSV</i> DYDGD SYLNWYQQKP GQPPKLLIY <i>DAS</i> NLVSGV PARFS GSGSGTDFTLTINPVEANDTANY

Ab	VH (protein)	VL (protein)
	<i>TVGRYYYAMDYWGQGTTVTVSS</i> (SEQ ID NO:156)	<i>YCQQSTEDPWTFGQGGTKLEIK</i> (SEQ ID NO:157)
Khán g-CD20	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKAS <i>GYTFTSYNMHWVKQTPGRGLEWIGAI</i> <i>YPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSS</i> TAYMQLSSLTSEDSAVYYC <i>ARSTYYG</i> <i>GDWYFNVWGAGTTVTVSA</i> (SEQ ID NO:158)	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC RASS <i>SVSY</i> HWVFQQKPGSSPKPW IY <i>AT</i> SNLASGVVPVRFSGSGSGTS YSLTISRVEAEDAATYYC <i>QQWT</i> <i>SNPPTFGGGGTKLEIK</i> (SEQ ID NO:159)
Khán g-CD28-1	QVQLVQSGAEVVKPGASVKVSCAS <i>GYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWIGSIY</i> <i>PGNVNTNYAQKFQGRATLTVDTSIST</i> AYMELSRLSDDTAVYYC <i>TRSHYGLD</i> <i>WNFDVWGKGTTVTVSS</i> (SEQ ID NO:160)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC QAS <i>QNIYV</i> WLNWYQQKPGKAP KLLIY <i>KAS</i> NLHTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDATYYC <i>QQ</i> <i>GQTPYPTFGQGGTKLEIK</i> (SEQ ID NO:161)
Khán g-CD28-2	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGF <i>SLSDYGVHWVRQPPGKGLEWLGVIV</i> <i>AGGGTNYNPSLKSRKTISKDTSKNQV</i> SLKLSSVTAADTAVYYC <i>ARDKGYSYY</i> <i>YSMDYWGQGTTVTVSS</i> (SEQ ID NO:162)	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCR ASE <i>SV</i> EYVVTSLMQWYQQKPGQ PPKLLIFA <i>ASN</i> VESGVPARFSGSG SGTDFTLTINPVEANDVANYC <i>QQSRKV</i> PYPTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:163)
Khán g-CD38	QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASG <i>YTFTDYWMQWVKQRPGQGLEWIGTI</i> <i>YPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSS</i> KTVYMHLSSLASEDSAVYYC <i>ARGDYY</i> <i>GSNSLDYWGQGTSVTVSS</i>	DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITC KAS <i>QDVSTV</i> VAWYQQKPGQSPR RLIY <i>SAS</i> YRYIGVPDRFTGSGAG TDFTFTISSVQAEDLAVYYC <i>QQH</i> <i>YSPPYTFGGGTKLEIK</i>

Ab	VH (protein)	VL (protein)
	(SEQ ID NO:164)	(SEQ ID NO:165)
Khán g- LAM P1	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG YIFTN YNI HWVKKSPGQGLEWIGAIYP GNGDAPYSQKFQGKATLTADTSTSTT YMELSSLRSEDTAVYYCVRANWDVA FAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:166)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC KASQDIDRYMAWYQDKPGKAP RLLIHDTSTLQSGVPSRFSGSGSG RDYTLTISNLEPEDFATYYCLQY DNLWTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:167)
Khán g- TNF α	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASG FTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAI TWNSGHIDYADSVGRFTISRDNANKN SLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKVSYLS TASSLDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:168)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC RASQGIRNYLAWYQQKPGKAPK LLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDVATYYCQRYN RAPYTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:169)
Khán g-IL4	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASG YSFTSYWIHWIKQRPGQGLEWIGMID PSDGETRLNQRFGGRATLTVDESTST AYMQLRSPTSEDSAVYYCTRLKEYGN YDSFYFDVWGAGTLVTVSS (SEQ ID NO:170)	DIQMTQSPASLSVSVGDTITLTC HASQNIDVWLSWFQQKPGNIPK LLIYKASNLHTGVPSRFSGSGSG TGFTLTISSLQPEDVATYYCQQA HSYPFTFGGGGTKLEIK (SEQ ID NO:171)
Khán g- IL13	EVQLKESGPGLVAPGGSL SITCTVSGF SLTDSSINWVRQPPGKGLEWLGMWIG DGRIDYADALKSRLSISKDSSKSQVFL EMTSLRTDDTATYYCARDGYFPYAM DFWGQGTSVTVSS	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCR ASESVDSYGQSYMHWYQQKAG QPPKLLIYLASNLESGVPARFSGS GSRTDFTLTIDPVQAEDAATYYC

Ab	VH (protein)	VL (protein)
	(SEQ ID NO:172)	<i>QQNAEDSRTFGGGTKLEIK</i> (SEQ ID NO:173)

Lưu ý: Trình tự CDR được in đậm và viết nghiêng trong các trình tự axit amin nêu trên.

Yêu cầu bảo hộ

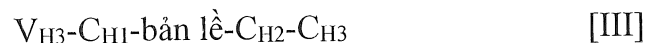
1. Protein liên kết hoá trị ba có chứa bốn chuỗi polypeptit mà tạo thành ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu một hoặc nhiều protein đích, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ hai có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ ba có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



và chuỗi polypeptit thứ tư có chứa cấu trúc được thể hiện bởi công thức:



trong đó:

V_{L1} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{L2} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ hai;

V_{L3} là miền biến đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch thứ ba;

V_{H1} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ nhất;

V_{H2} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ hai;

V_{H3} là miền biến đổi chuỗi nặng globulin miễn dịch thứ ba;

C_L là miền không đổi chuỗi nhẹ globulin miễn dịch;

C_{H1} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H1} globulin miễn dịch;

C_{H2} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H2} globulin miễn dịch;

C_{H3} là miền không đổi chuỗi nặng C_{H3} globulin miễn dịch;

bản lề là vùng bản lề globulin miễn dịch nối các miền C_{H1} và C_{H2} ; và

L_1 , L_2 , L_3 và L_4 là mỗi liên kết axit amin độc lập hoặc có chiều dài là 0 axit amin;

và trong đó polypeptit có công thức I và polypeptit có công thức II tạo thành cặp chuỗi nhẹ-chuỗi nặng liên kết chéo của protein liên kết; trong đó V_{H1} và V_{L1} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất, V_{H2} và V_{L2} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai; và trong đó V_{H3} và V_{L3} tạo thành cặp liên kết và tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên thứ ba.

2. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó protein liên kết này có hoá trị ba và có khả năng liên kết đặc hiệu một đích kháng nguyên.

3. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó protein liên kết này có hoá trị ba và có khả năng liên kết đặc hiệu hai đích kháng nguyên.

4. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó protein liên kết này có hoá trị ba và có khả năng liên kết đặc hiệu ba đích kháng nguyên.

5. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó mỗi L_1 , L_2 , L_3 và L_4 độc lập là axit amin S hoặc có chứa trình tự được chọn từ nhóm gồm có GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), S, RT, TKGPS (SEQ ID NO:106), GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), và GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148).

6. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó

(a) L_1 có chứa trình tự GQPKAAP (SEQ ID NO: 175), L_2 có chứa trình tự TKGPS (SEQ ID NO:106), L_3 có chứa trình tự axit amin S, và L_4 có chứa trình tự RT;

(b) L_1 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_2 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:104), L_3 có chiều dài bằng 0 axit amin, và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin;

(c) L_1 có chứa trình tự GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_2 có chứa trình tự GGSGSSGSGG (SEQ ID NO:148), L_3 có chiều dài bằng 0 axit amin, và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin; hoặc

(d) L_1 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), L_2 có chiều dài bằng 0 axit amin, L_3 có chứa trình tự GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:105), và L_4 có chiều dài bằng 0 axit amin.

7. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó protein liên kết này có khả năng ức chế chức năng của một hoặc nhiều protein đích.

8. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó protein liên kết này chứa một, hai, hoặc ba vị trí liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu protein đích được chọn từ nhóm gồm có A2AR, APRIL, ATPDaza, BAFF, BAFFR, BCMA, BlyS, BTK, BTLA, B7DC, B7H1, B7H4, B7H5, B7H6, B7H7, B7RP1, B7-4, C3, C5, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL15, CCL17, CCL19, CCL20, CCL21, CCL24, CCL25, CCL26, CCR3, CCR4, CD3, CD19, CD20, CD23, CD24, CD27, CD28, CD38, CD39, CD40, CD70, CD80, CD86, CD122, CD137, CD137L, CD152, CD154, CD160, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD278, CD279, CDH1, chitinaza, CLEC9, CLEC91, CRTH2, CSF-1, CSF-2, CSF-3, CX3CL1, CXCL12, CXCL13, CXCR3, DNGR-1, ectonucleosit triphosphat diphosphohydrolaza 1, EGFR, ENTPD1, FCER1A, FCER1, FLAP, FOLH1, Gi24, GITR, GITRL, GM-CSF, Her2, HHLA2, HMGB1, HVEM, ICOSLG, IDO, IFN α , IgE, IGF1R, IL2Rbeta, IL1, IL1A, IL1B, IL1F10, IL2, IL4, IL4Ra, IL5, IL5R, IL6, IL7, IL7Ra, IL8, IL9, IL9R, IL10, rhIL10, IL12, IL13, IL13Ra1, IL13Ra2, IL15, IL17, IL17Rb, IL18, IL22, IL23, IL25, IL27, IL33, IL35, ITGB4, ITK, KIR, LAG3, LAMP1, leptin, LPFS2, MHC lớp II, NCR3LG1, NKG2D, NTPDaza-1, OX40, OX40L, PD-1H, thụ thể tiểu cầu, PROM1, S152, SISP1, SLC, SPG64, ST2, STEAP2, Syk kinaza, TACI, TDO, T14, TIGIT, TIM3, TLR, TLR2, TLR4, TLR5, TLR9, TMEF1, TNFa, TNFRSF7, Tp55, TREM1, TSLP, TSLPR, TWEAK, VEGF, VISTA, Vstm3, WUCAM, và XCR1.

9. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W; và trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V.

10. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, và 407 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, và Y407V; và trong đó miền

C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W.

11. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba cùng chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 428 và 434 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là M428L và N434S.

12. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 hoặc IgG4 ở người; và trong đó chỉ một trong số các miền C_{H3} chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 435 và 436 của IgG1 hoặc IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là H435R và Y436F.

13. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG1 hoặc IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 228 và 409 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S228P và R409K.

14. Protein liên kết theo 1, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A.

15. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó các miền C_{H3} của các chuỗi polypeptit thứ hai và thứ ba là các miền C_{H3} IgG4 ở người, và trong đó mỗi miền C_{H3} chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 234 và 235 của IgG4 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là F234A và L235A.

16. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó:

(a) miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L kappa ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L lambda ở người; hoặc

(b) miền C_L của chuỗi polypeptit thứ nhất là miền C_L lambda ở người, và miền C_L của chuỗi polypeptit thứ tư là miền C_L kappa ở người.

17. Protein liên kết theo điểm 1, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất có chứa miền C_L lambda; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ hai chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 354 và 366 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là S354C và T366W; trong đó miền C_{H3} của chuỗi polypeptit thứ ba có chứa sự thế axit amin ở các vị trí tương ứng với các vị trí 349, 366, 368, 407, 435, và 436 của IgG1 ở người theo Chỉ số EU, trong đó sự thế axit amin là Y349C, T366S, L368A, Y407V, H435R, và Y436F; và trong đó chuỗi polypeptit thứ tư có chứa miền C_L kappa.

18. Phân tử axit nucleic được phân lập có chứa trình tự nucleotit mã hóa cho protein liên kết theo điểm 1.

19. Vật truyền biểu hiện có chứa phân tử axit nucleic theo điểm 18.

20. Tế bào chủ được phân lập có chứa phân tử axit nucleic theo điểm 18.

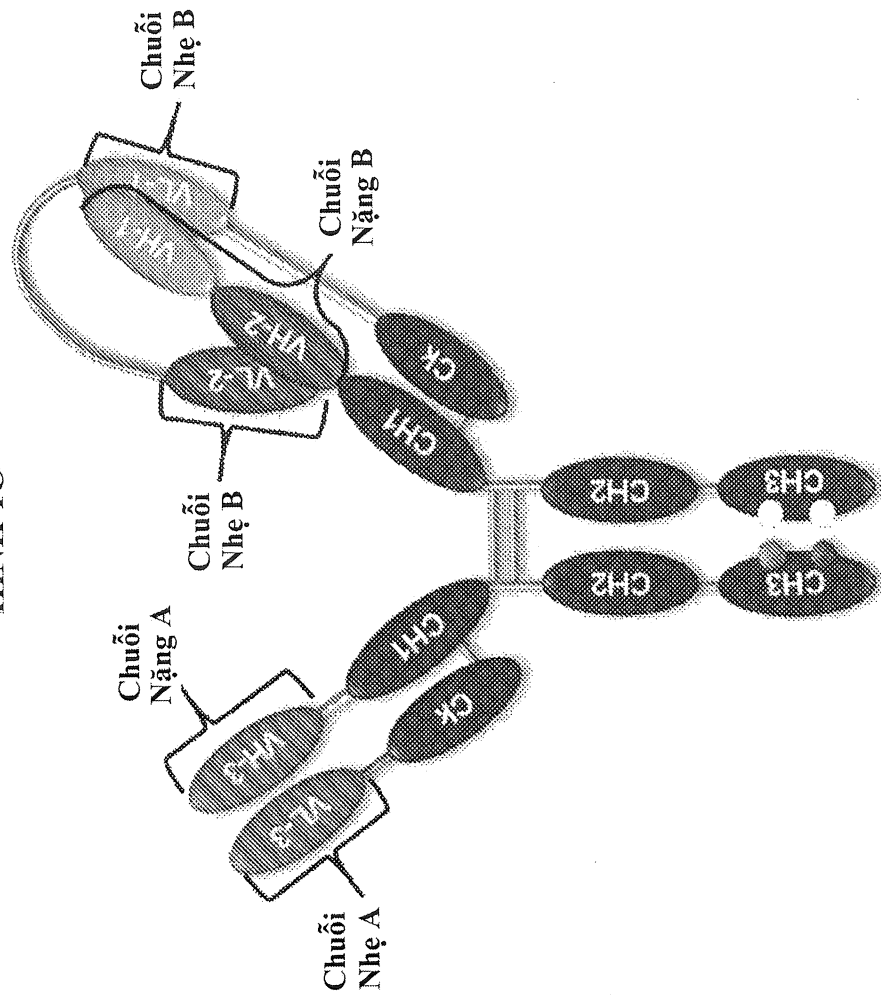
21. Tế bào chủ được phân lập có chứa vật truyền biểu hiện theo điểm 19.

22. Tế bào chủ được phân lập theo điểm 20, trong đó tế bào chủ là tế bào động vật có vú hoặc tế bào côn trùng.

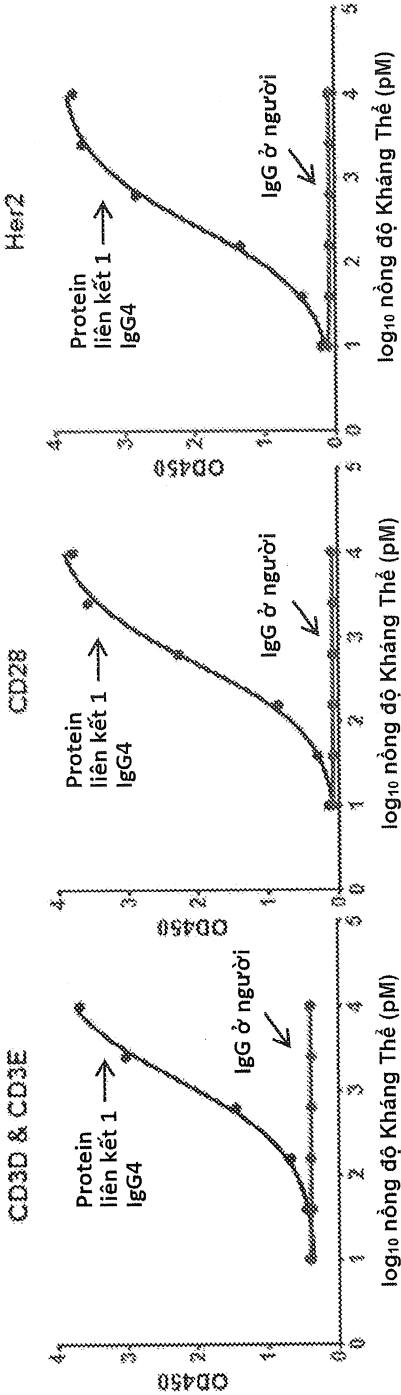
23. Dược phẩm có chứa protein liên kết theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

2/52

HÌNH 1C



HÌNH 2

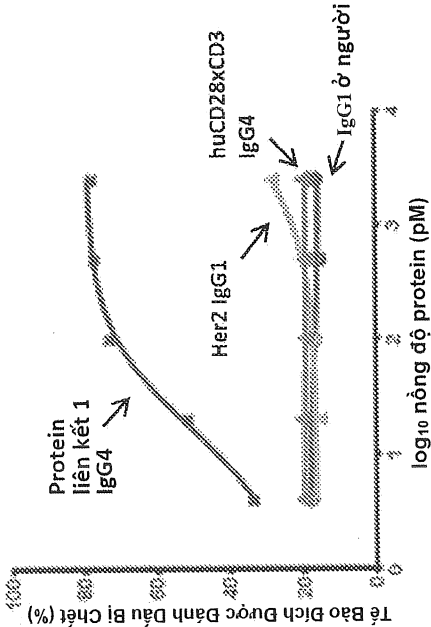


◆ IgG ở Người

◆ Protein Liên Kết 1 IgG4

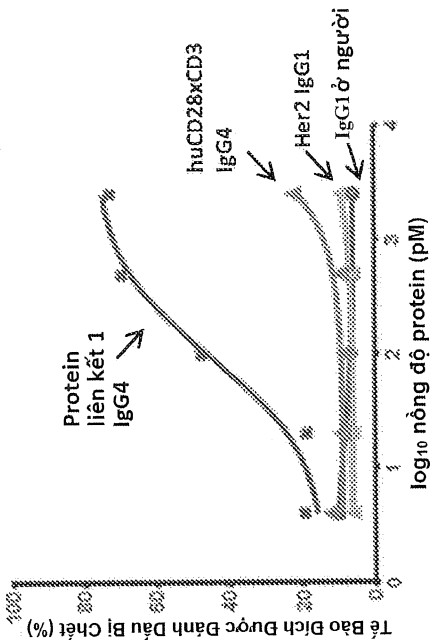
HÌNH 3B

AU565



HÌNH 3A

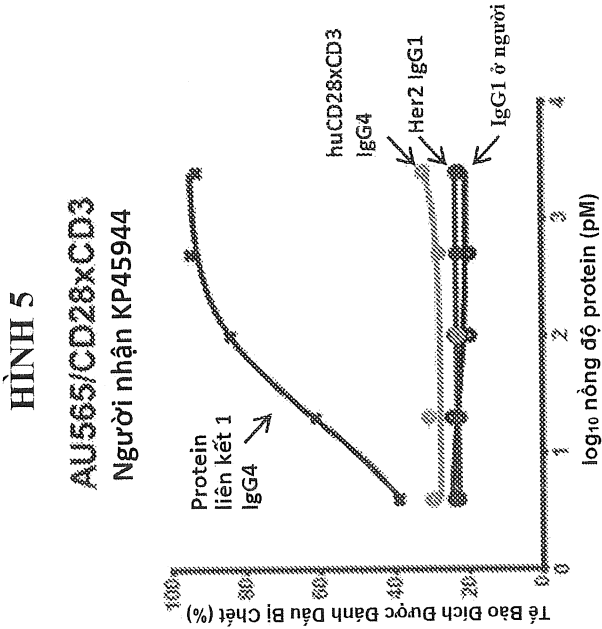
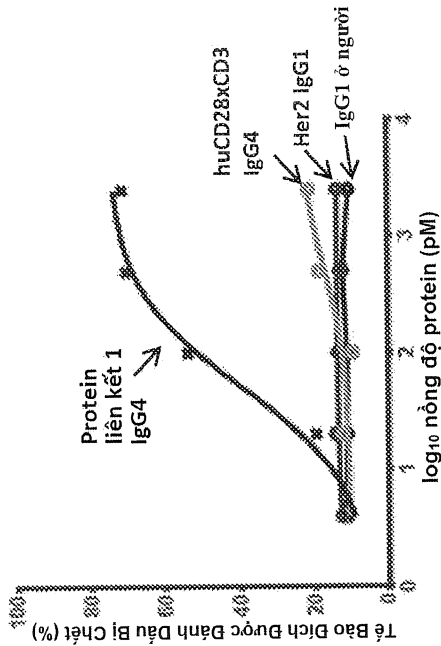
ZR-75-1



- huCD28 x CD3 IgG4
- Protein Liên Kết 1 IgG4
- Her2 IgG1
- IgG1 ở người

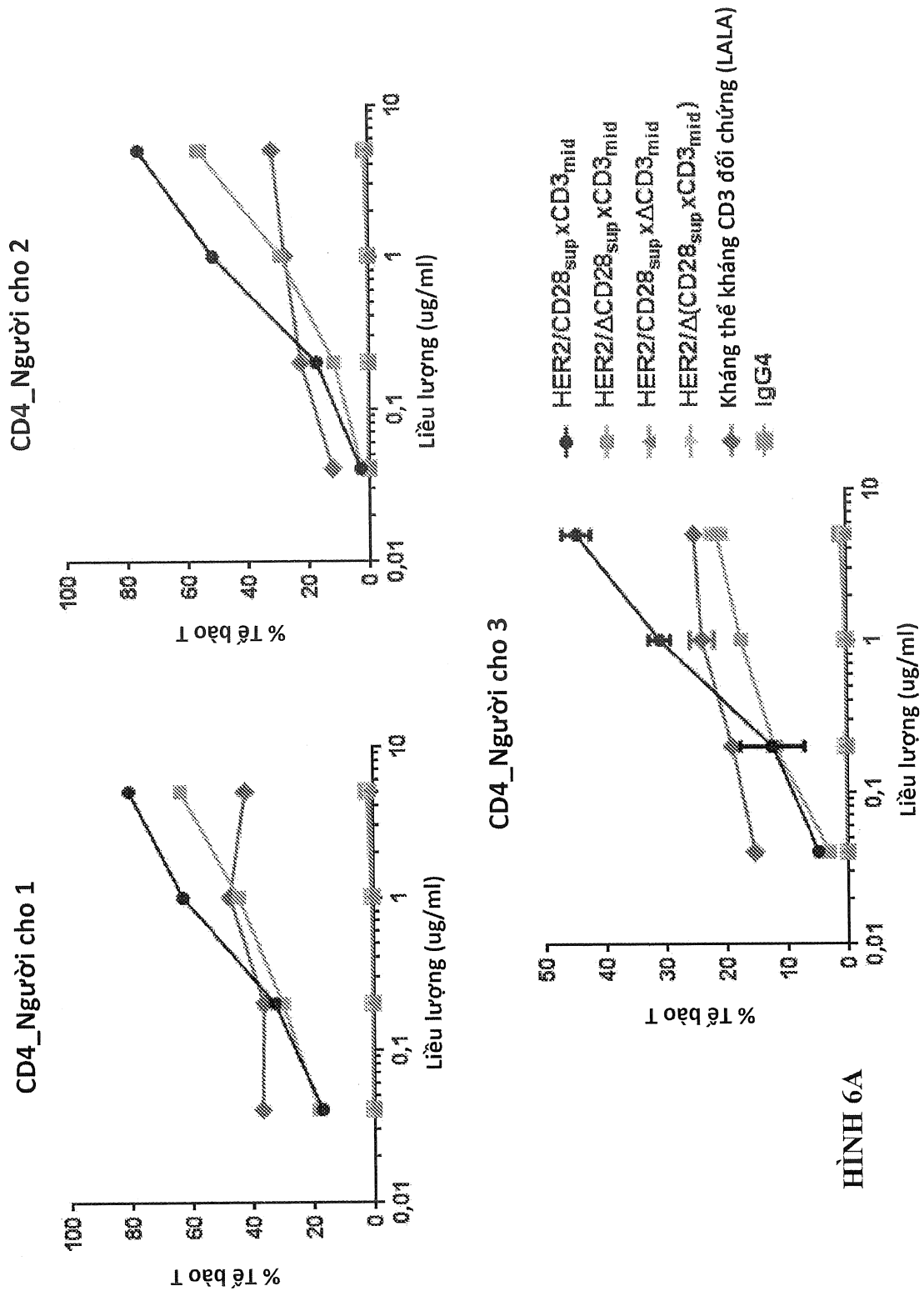
HÌNH 3C

HÌNH 4
ZR-75-1/CD28xCD3
Người nhận KP45926



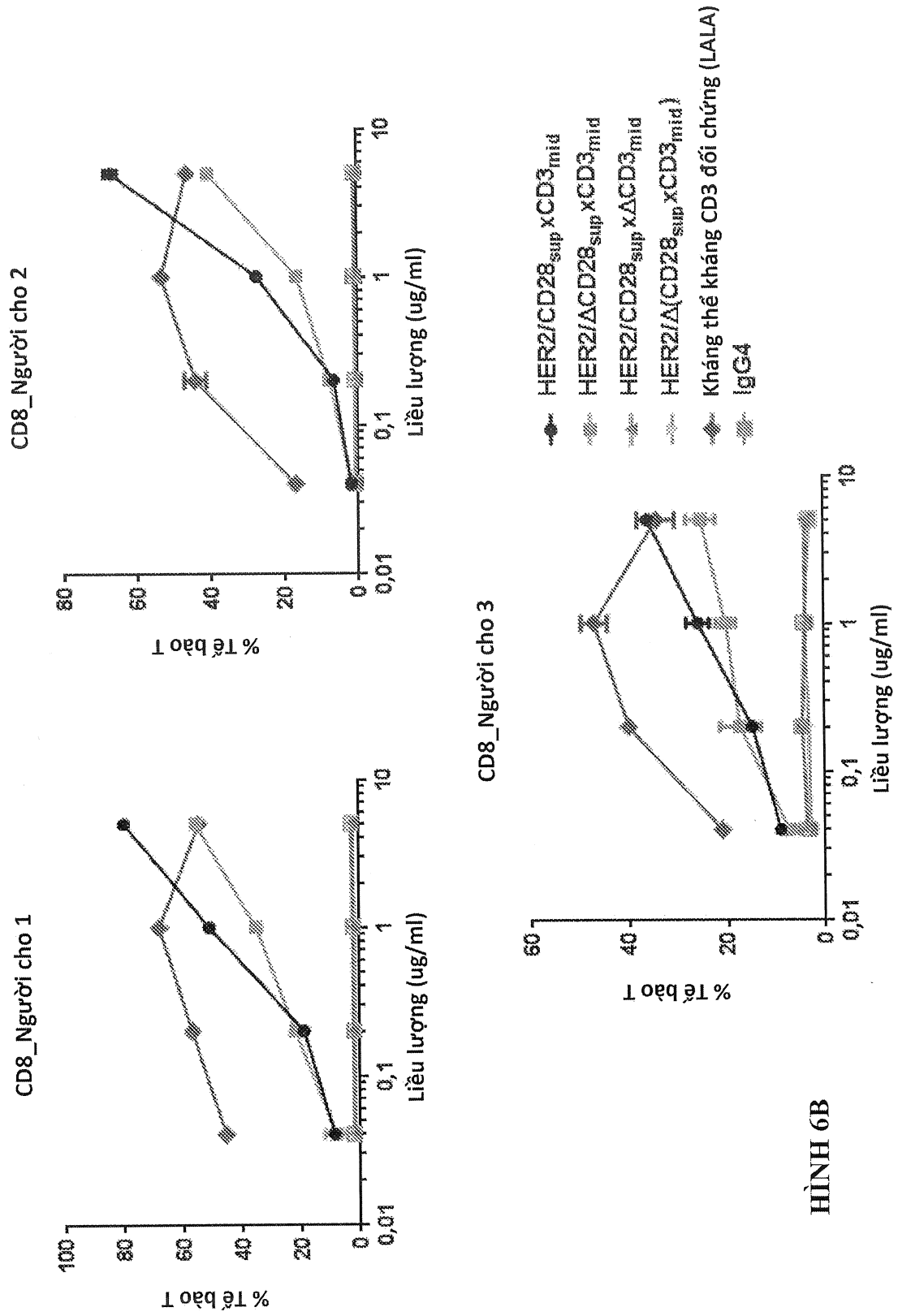
- huCD28 x CD3 IgG4
- Protein Liên Kết 1 IgG4
- Her2 IgG1
- IgG1 ở người

7/52

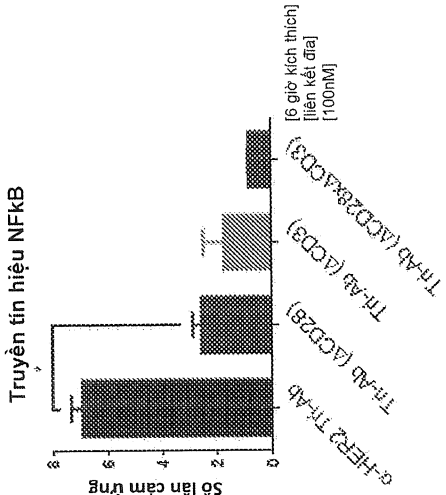


HÌNH 6A

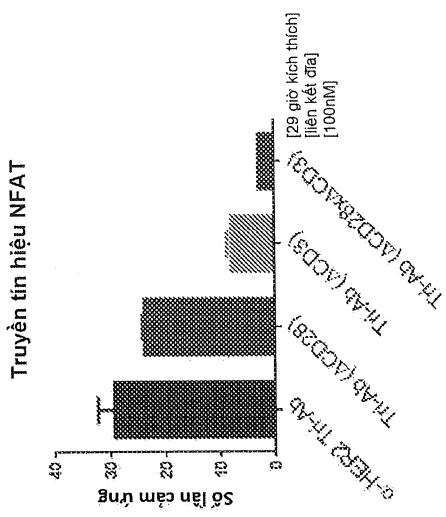
8/52



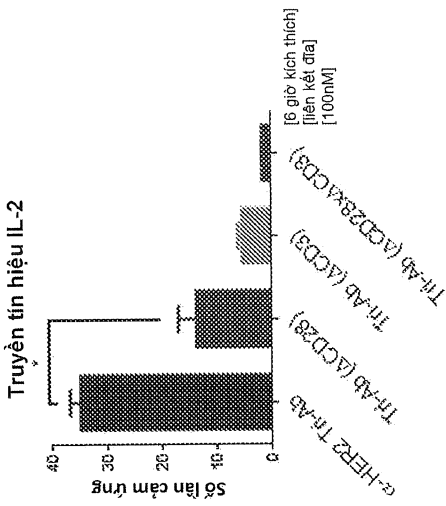
HÌNH 7B



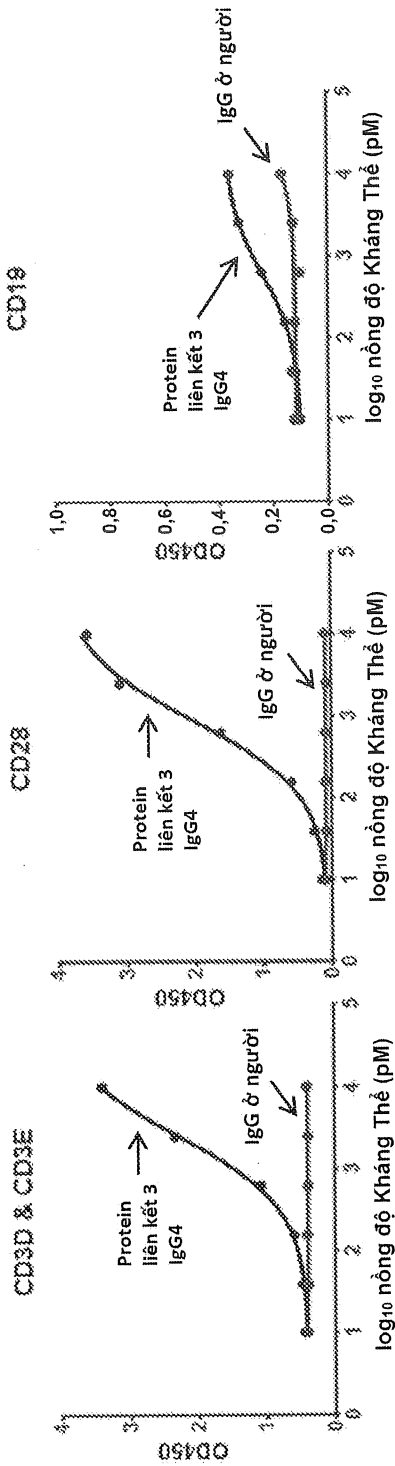
HÌNH 7C



HÌNH 7A

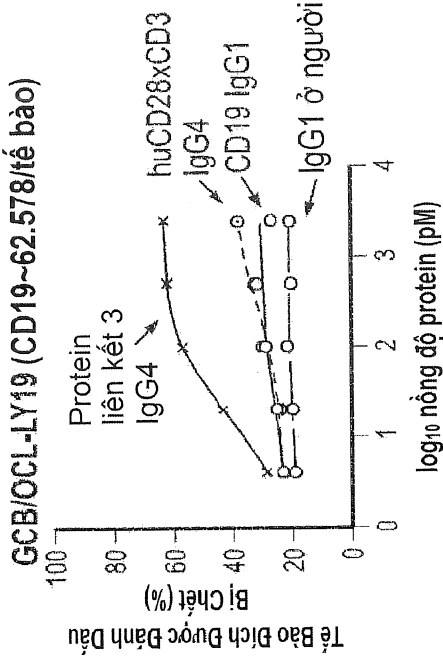


HÌNH 8

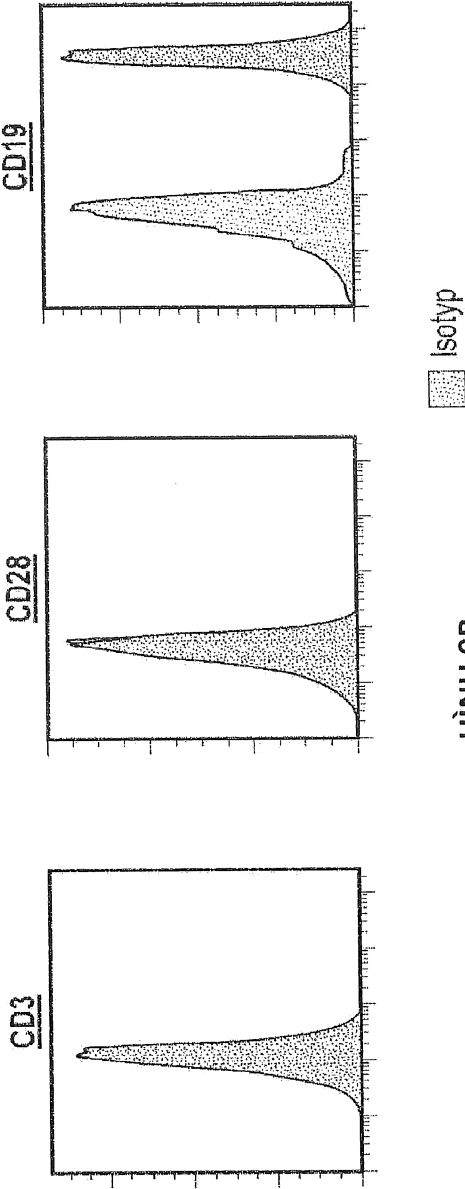


● IgG ở người

● Protein Liên Kết 3 IgG4

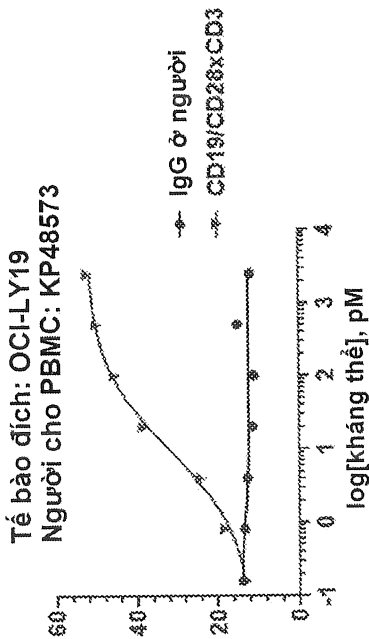


HÌNH 9A

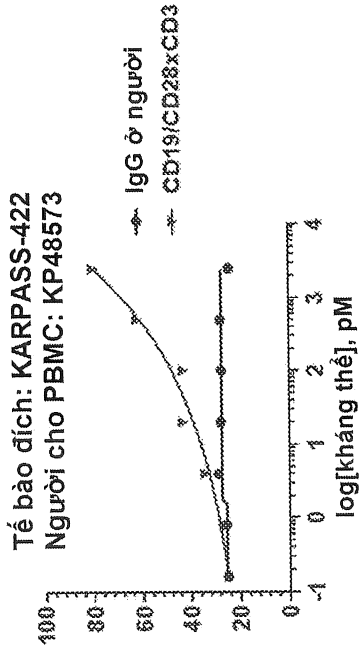


HÌNH 9B

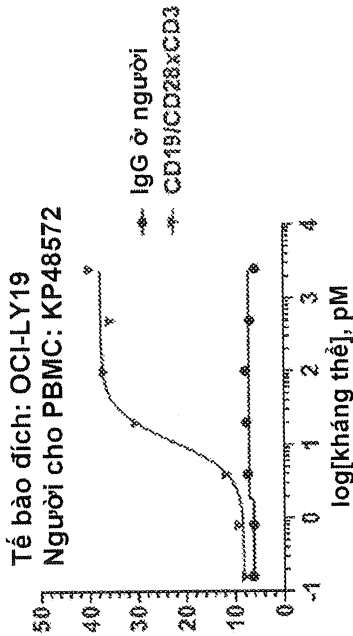
HÌNH 9D



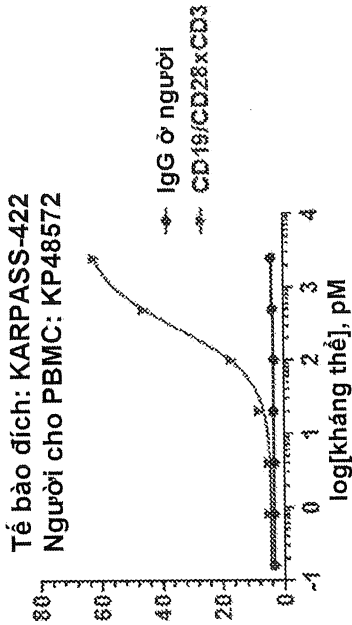
HÌNH 9F



HÌNH 9C

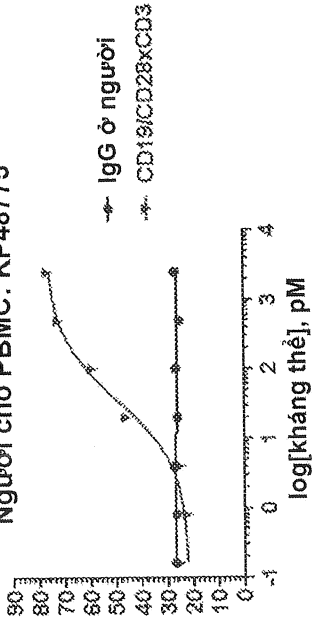


HÌNH 9E



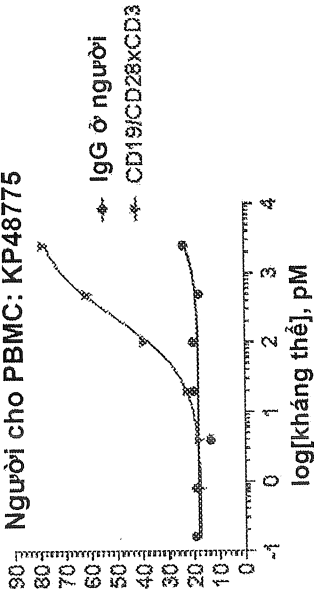
HÌNH 9H

Tế bào đích: RPMI8226
Người cho PBMC: KP48775



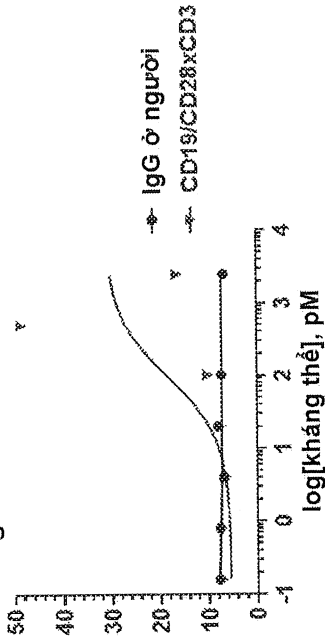
HÌNH 9J

Tế bào đích: HBL1
Người cho PBMC: KP48775



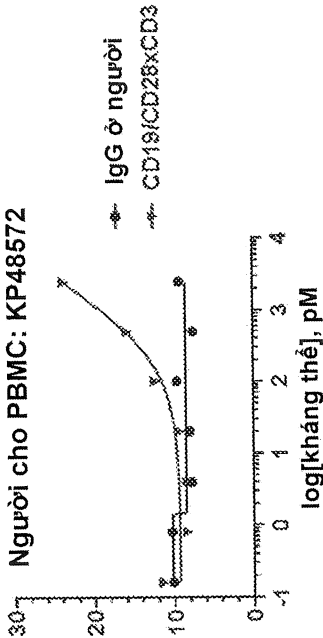
HÌNH 9G

Tế bào đích: MeC1
Người cho PBMC: KP48572

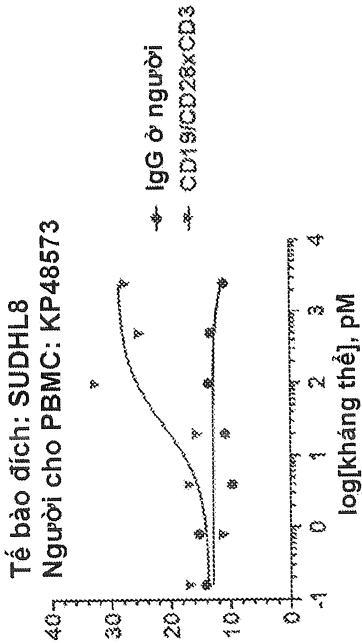


HÌNH 9I

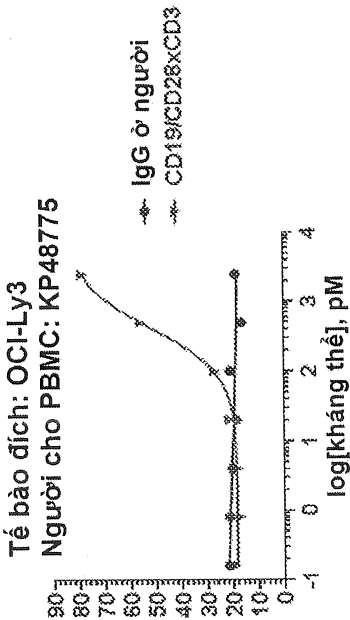
Tế bào đích: Raji
Người cho PBMC: KP48572



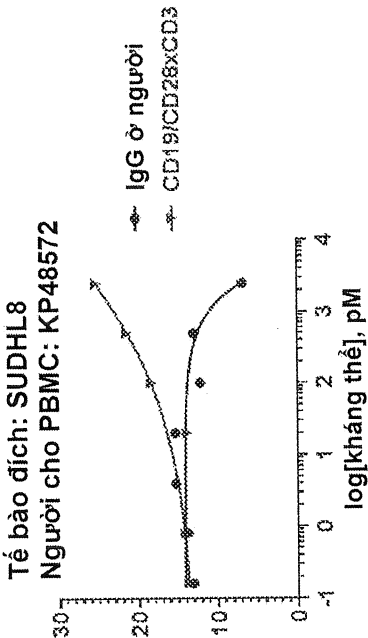
HÌNH 9L



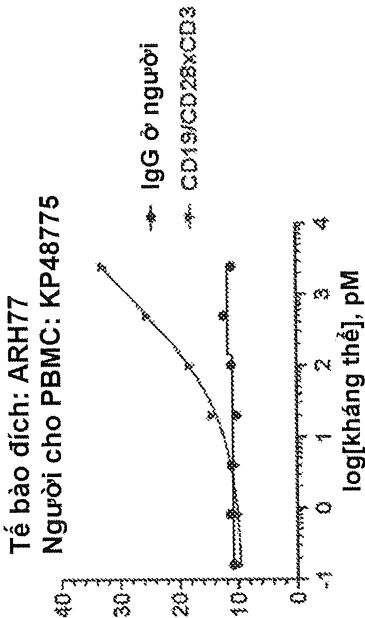
HÌNH 9N



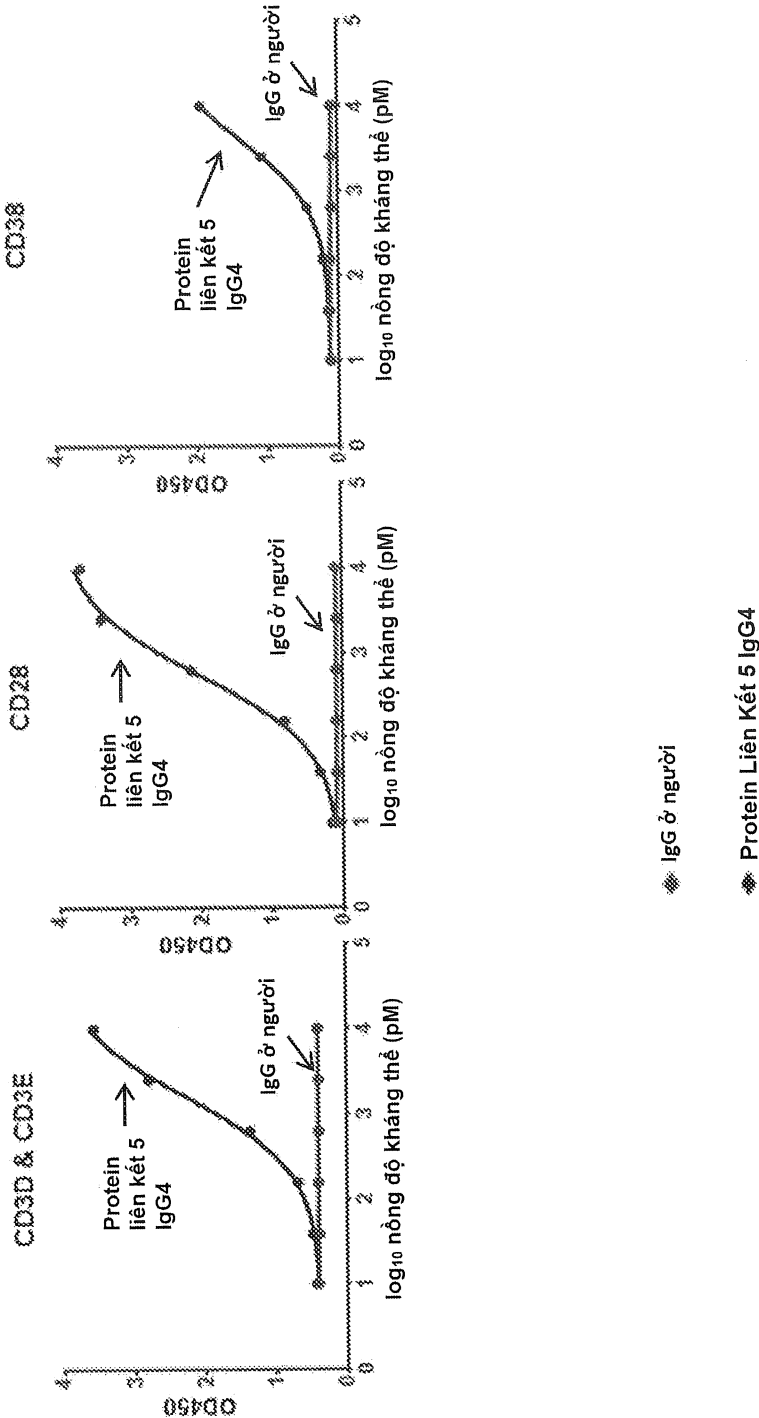
HÌNH 9K



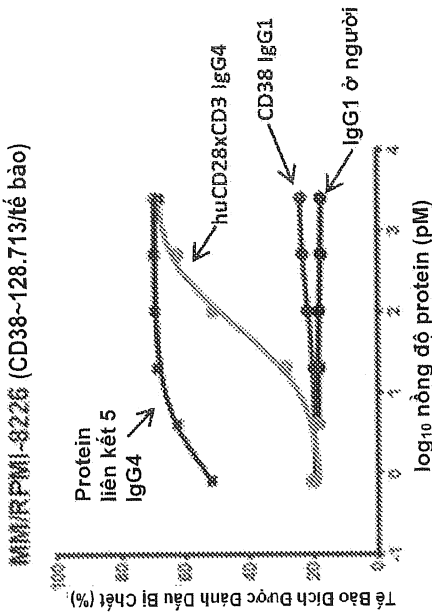
HÌNH 9M



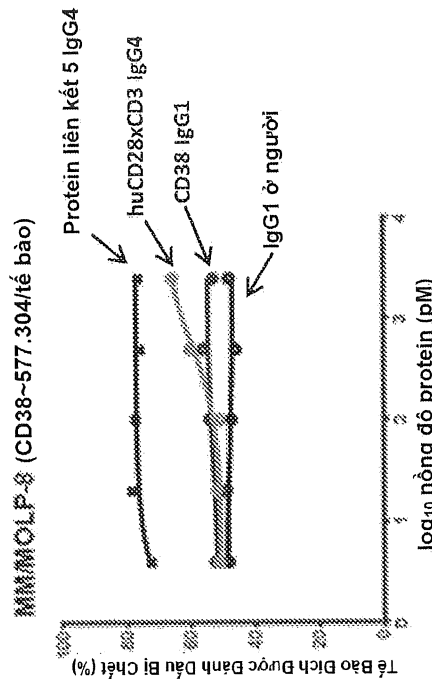
HÌNH 10



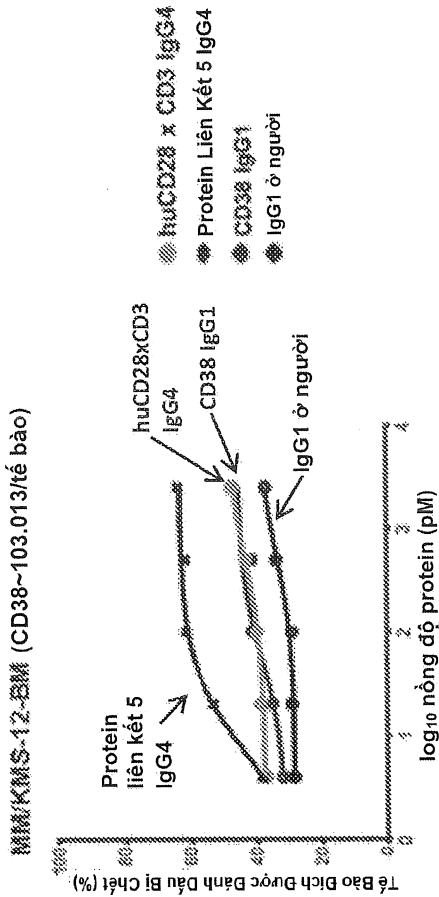
HÌNH 11B



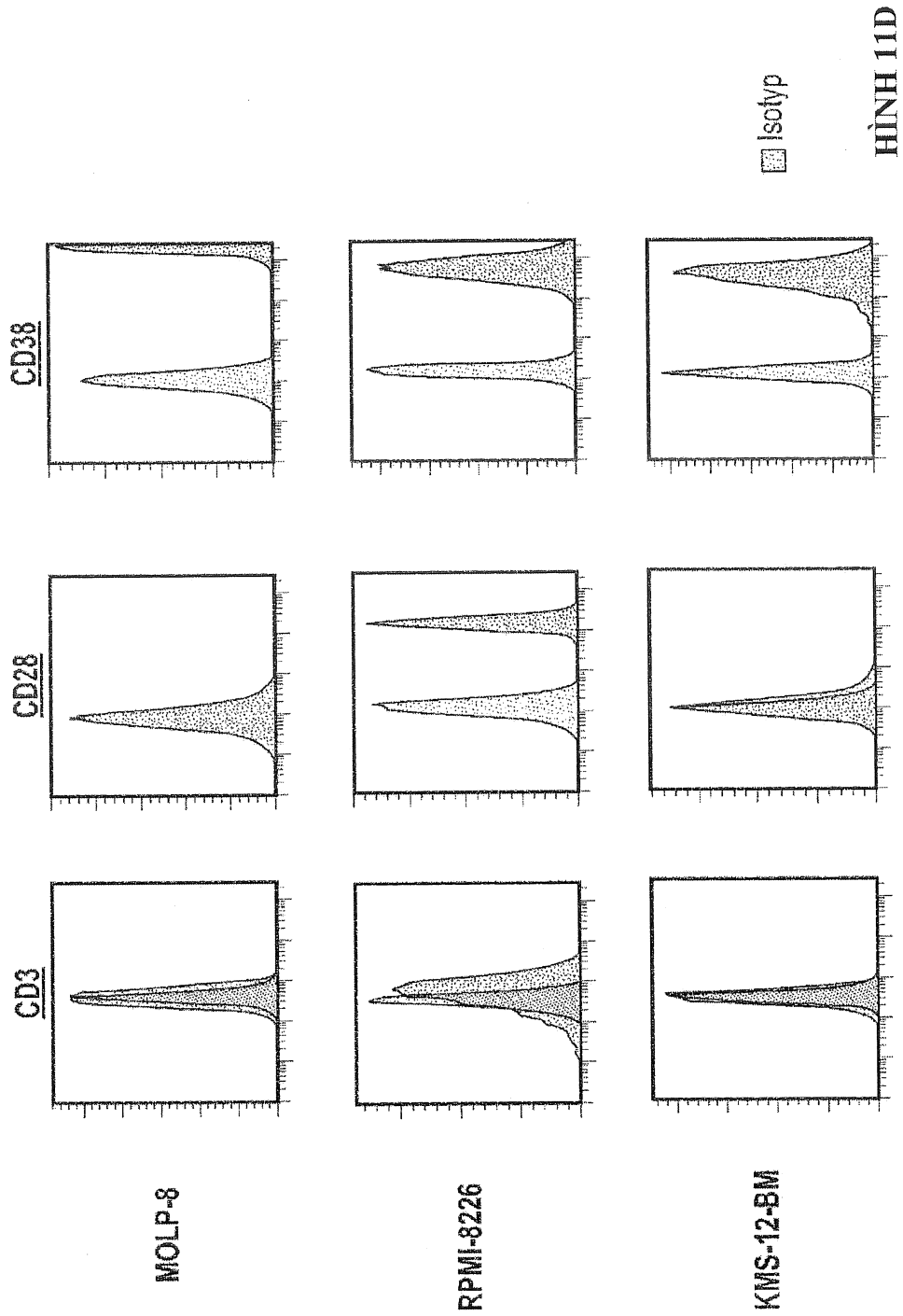
HÌNH 11A



HÌNH 11C



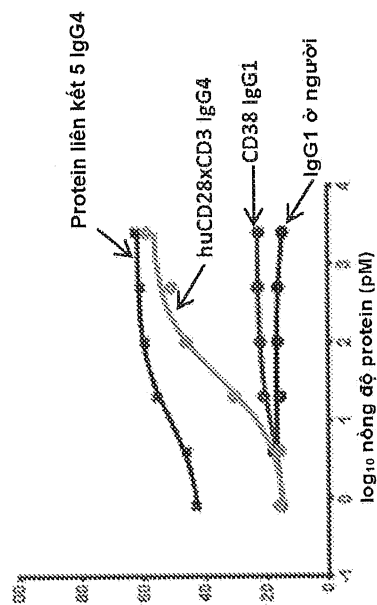
17/52



18/52

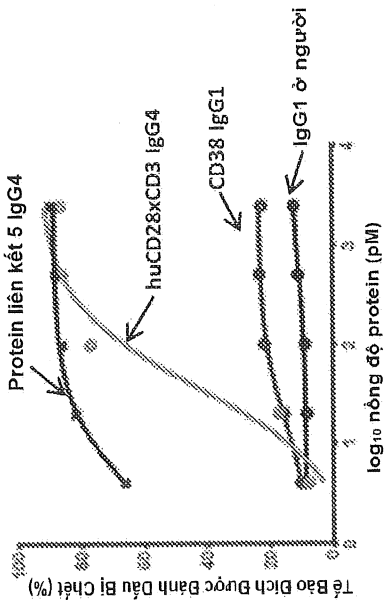
HÌNH 12A

MM/NC1-H929 (CD38~88.452/tế bào)



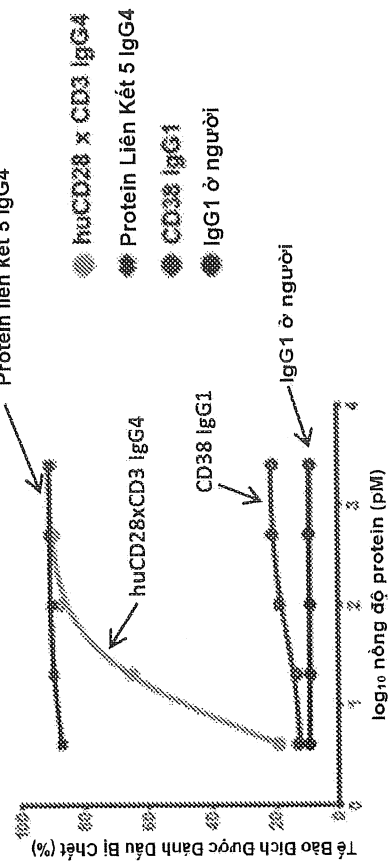
HÌNH 12B

MM/MM.1S (CD38~62.720/tế bào)

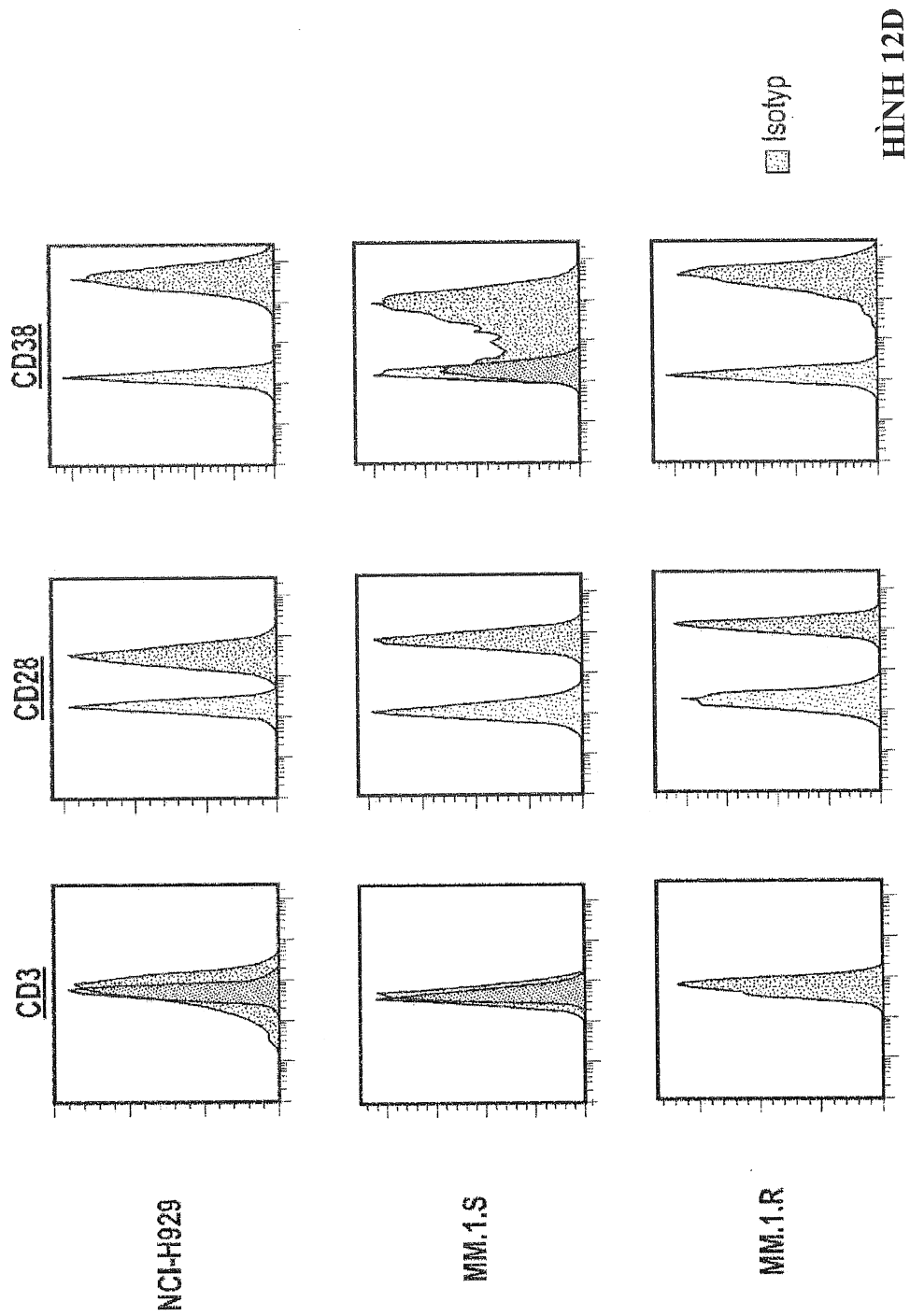


HÌNH 12C

MM/MM.1R (CD38~53.796/tế bào)



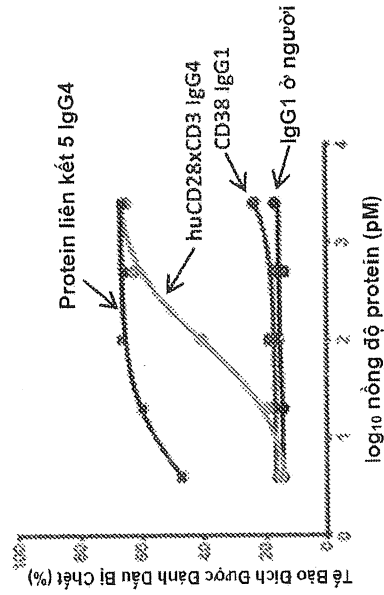
19/52



20/52

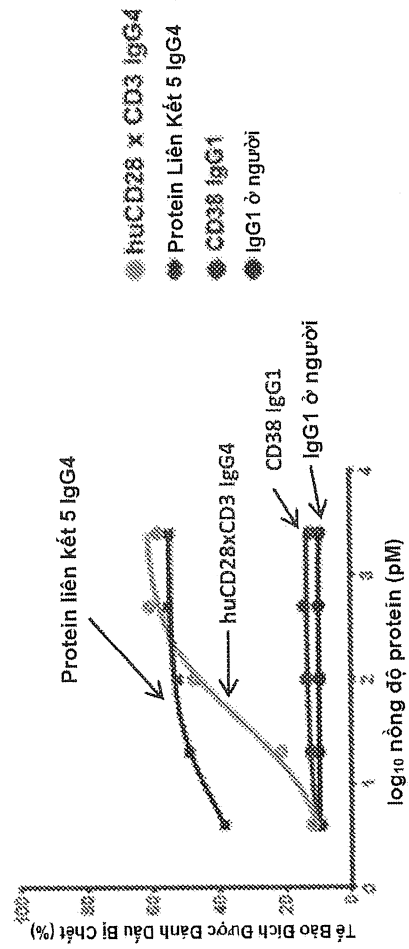
HÌNH 13B

MM/KMS-26 (CD38~29.696/tế bào)



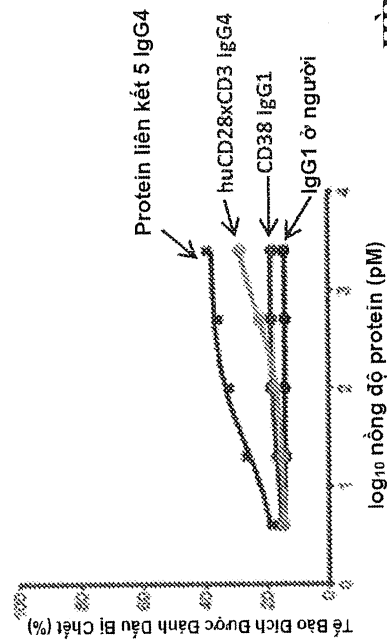
HÌNH 13C

MM/U266 (CD38~16.370/tế bào)

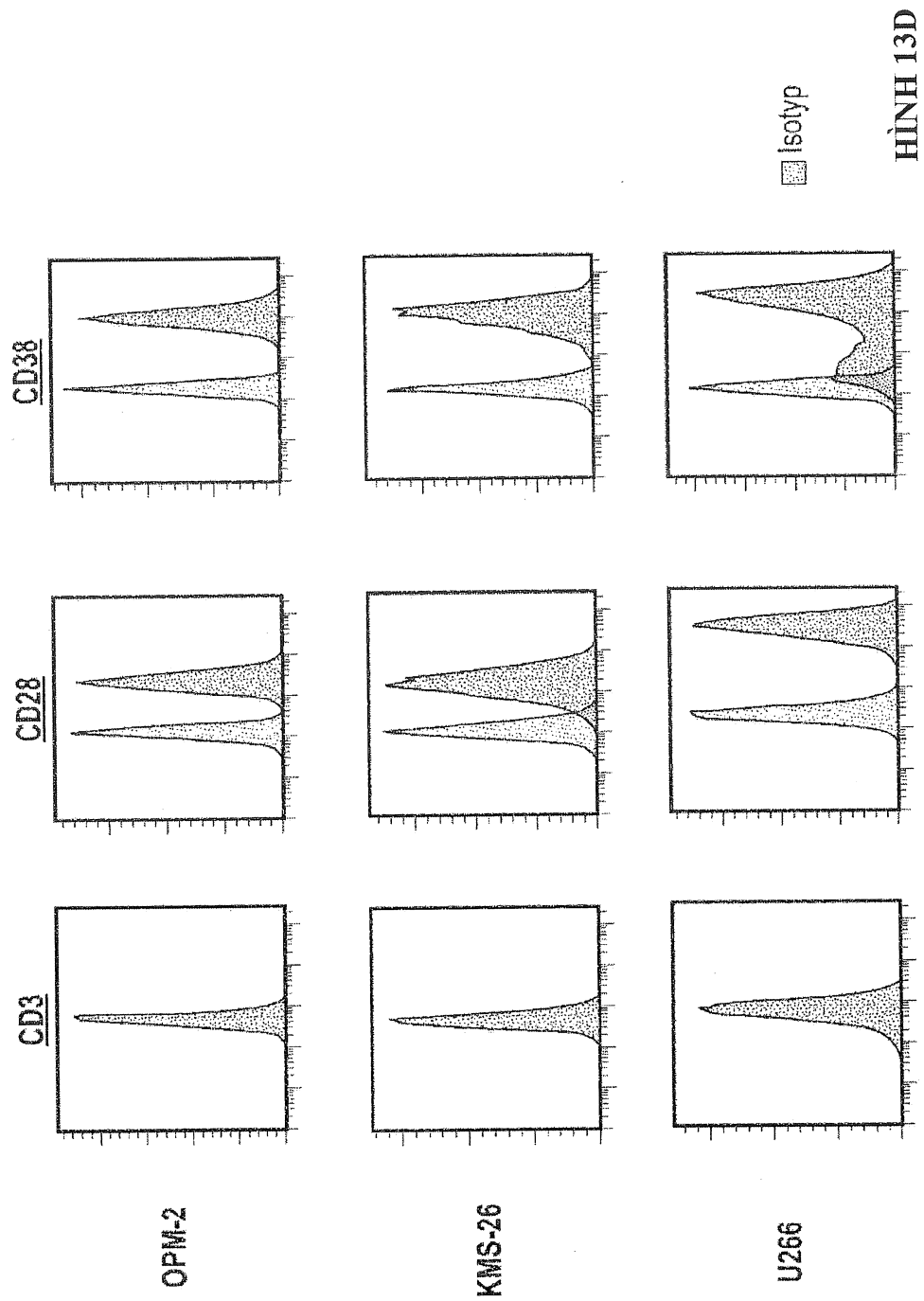


HÌNH 13A

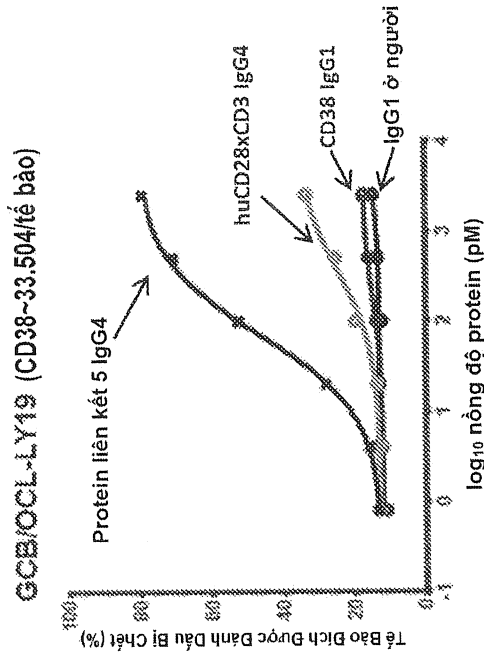
MM/OPM-2 (CD38~41.948/tế bào)



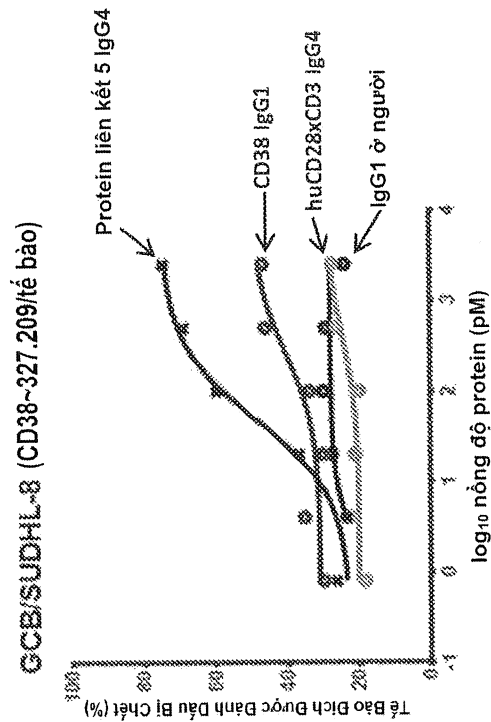
21/52



HÌNH 14B

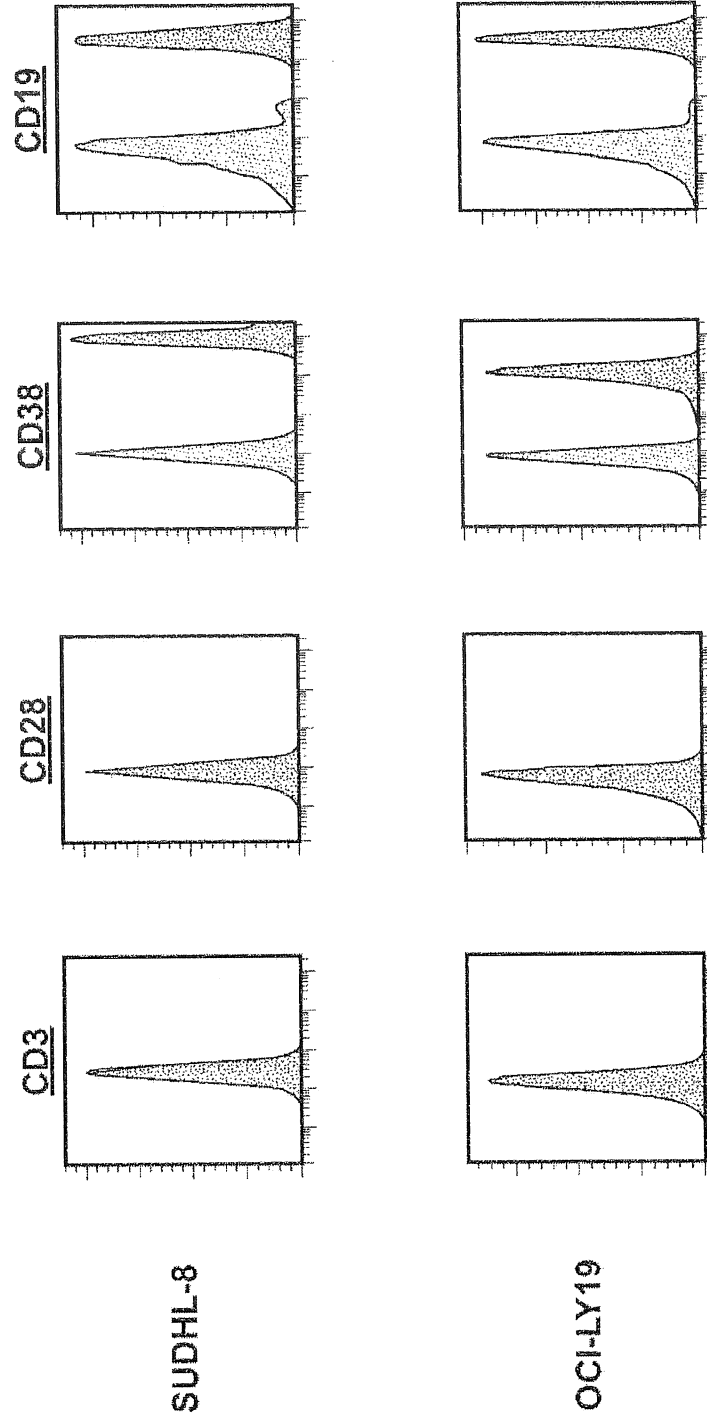


HÌNH 14A



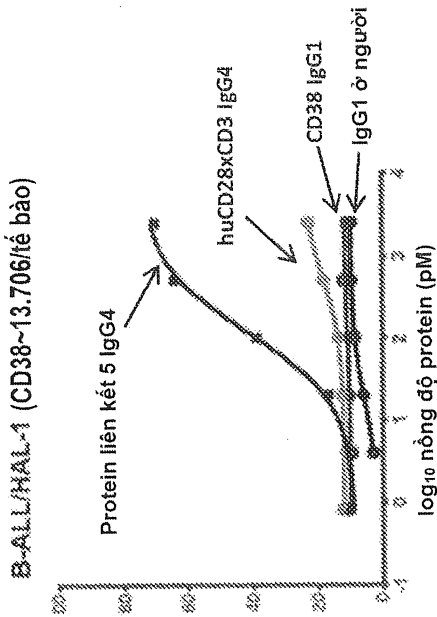
- huCD28 x CD3 IgG4
- Protein Liên Kết 5 IgG4
- CD38 IgG1
- IgG1 ở người

23/52

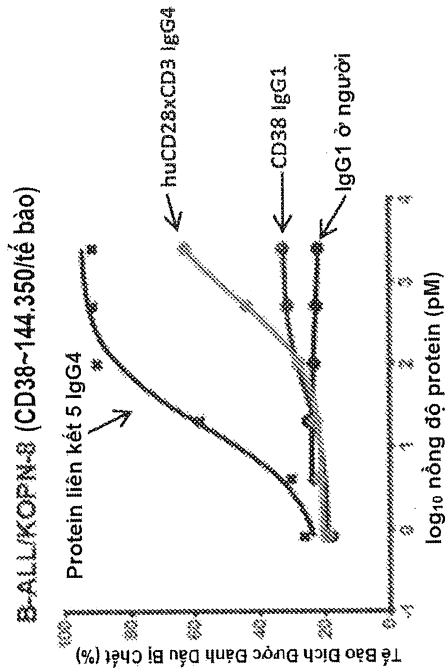


HÌNH 14C

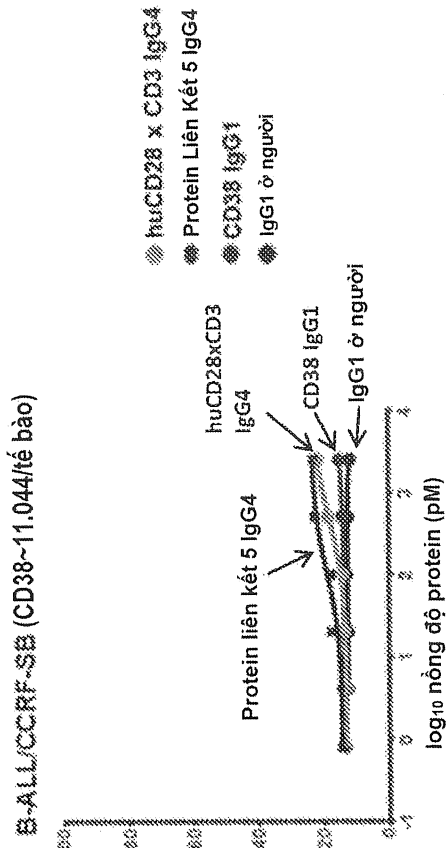
HÌNH 15B



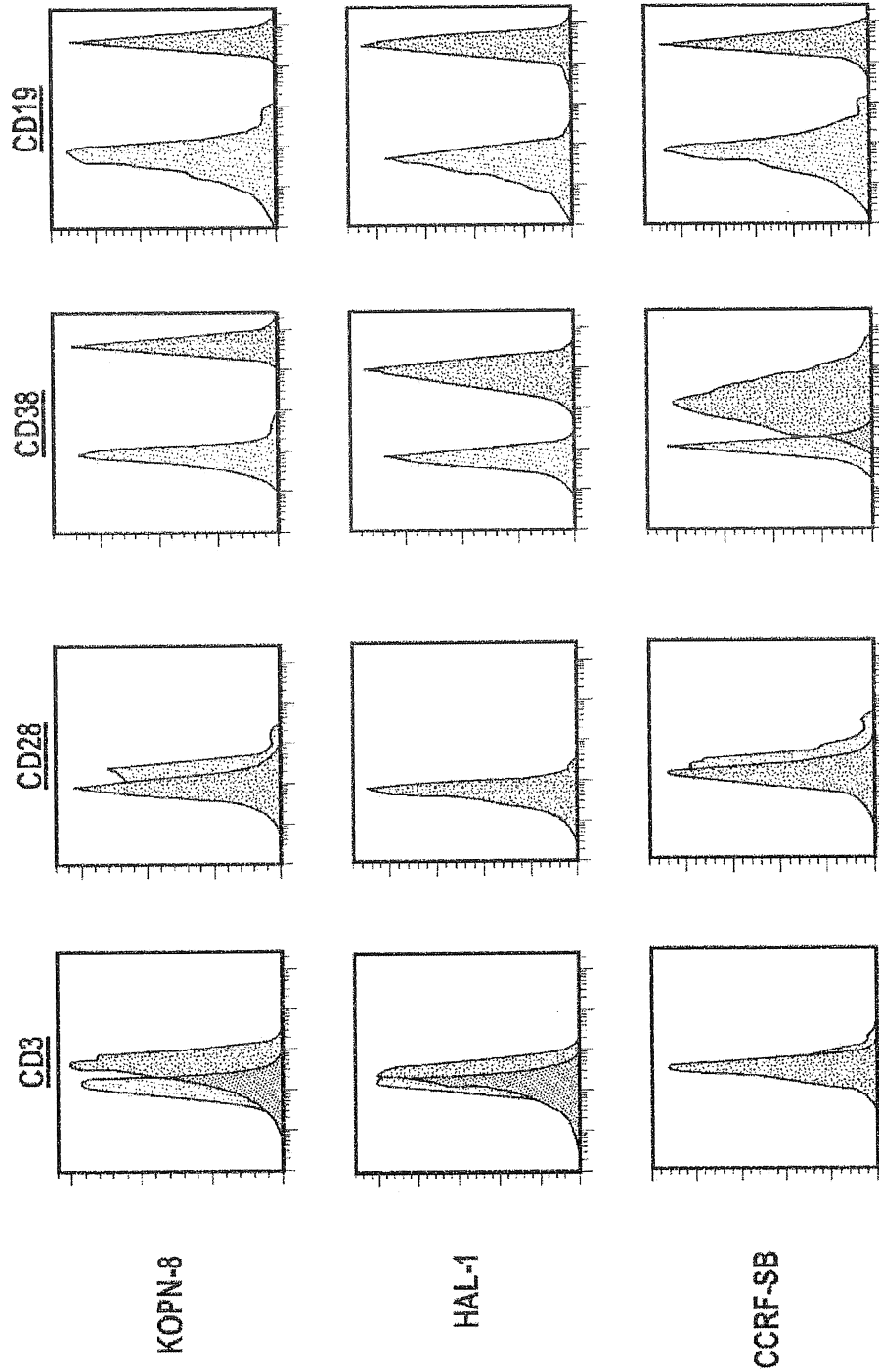
HÌNH 15A



HÌNH 15C



25/52



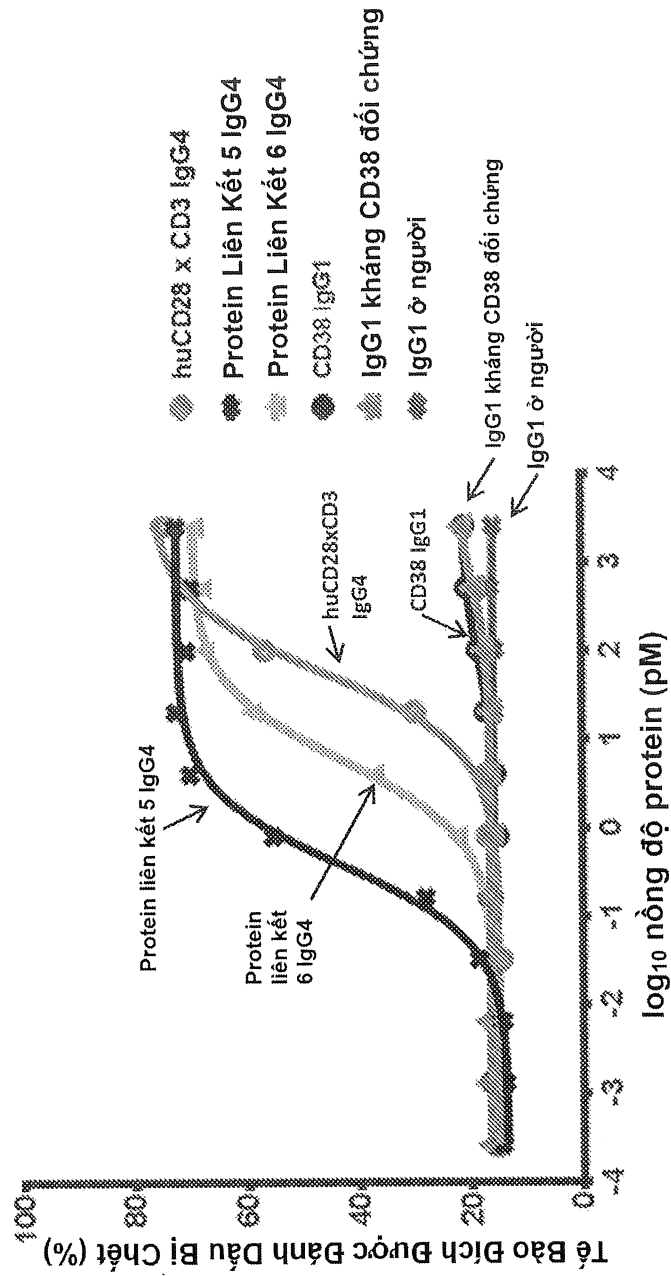
HÌNH 15D

26/52

HÌNH 16

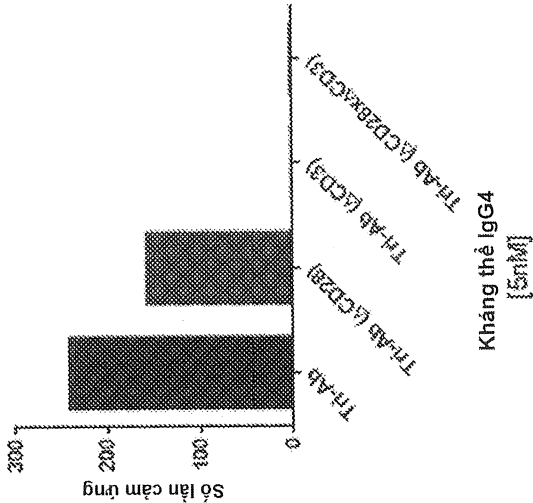
MM/RPMI (CD38~128.713/tế bào)

Người cho PK45926



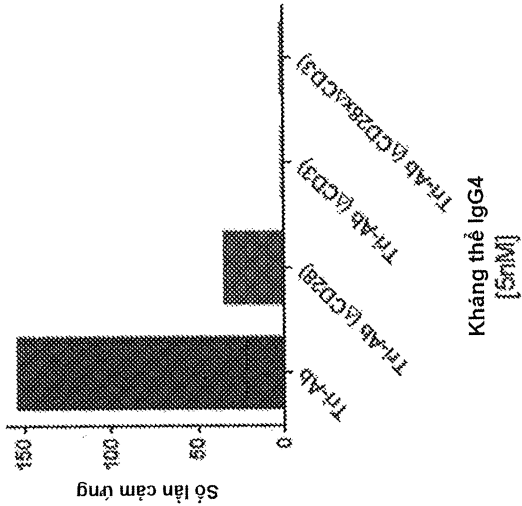
HÌNH 17B

Truyền tín hiệu NFAT



HÌNH 17A

Truyền tín hiệu IL-2

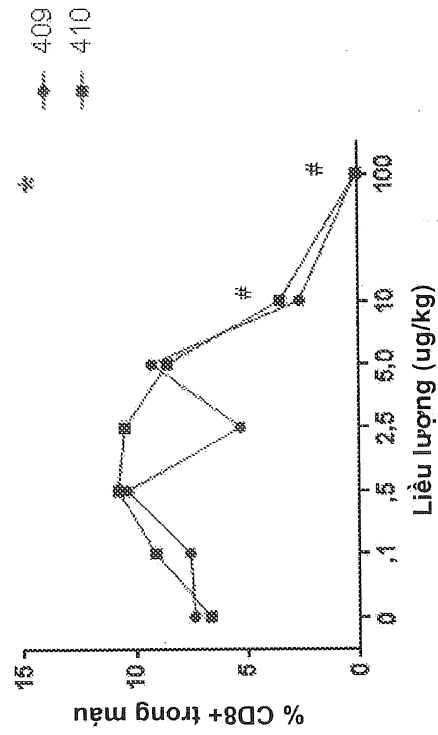


5 giờ kích thích

28/52

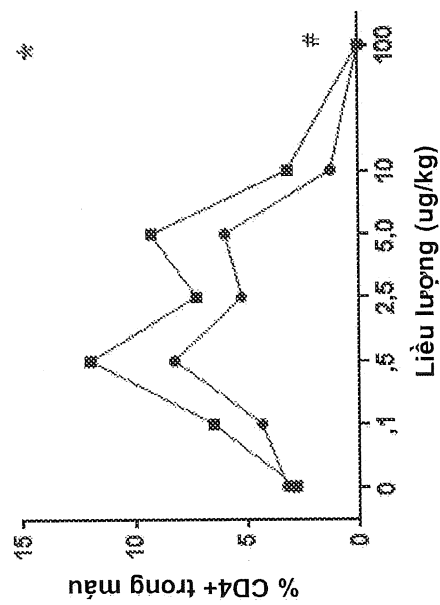
HÌNH 18B

Tế Bào T CD8+



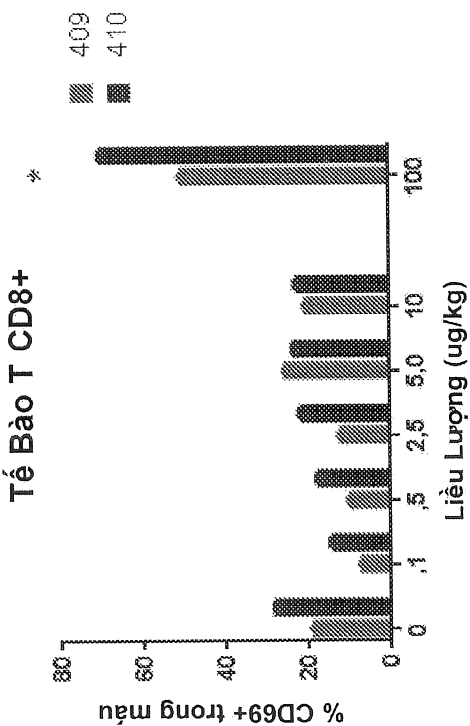
HÌNH 18A

Tế Bào T CD4+

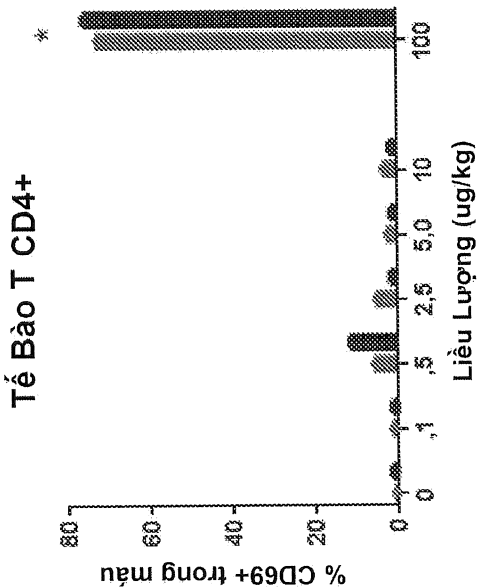


* nhóm mẫu nghiệm trọng
p<0.05 và Liều Lượng 0
5 giờ sau khi dùng liều lượng

HÌNH 18D

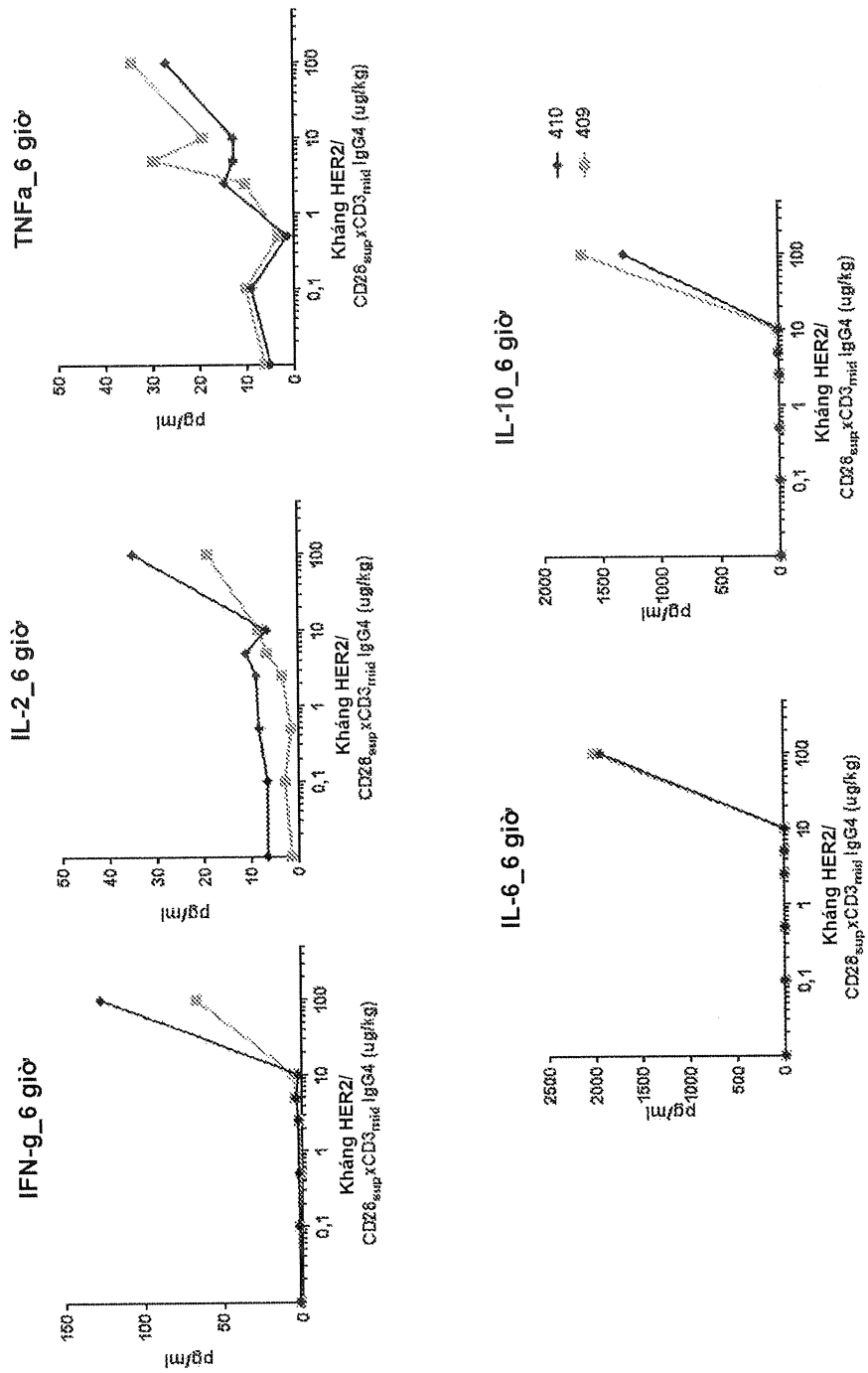


HÌNH 18C



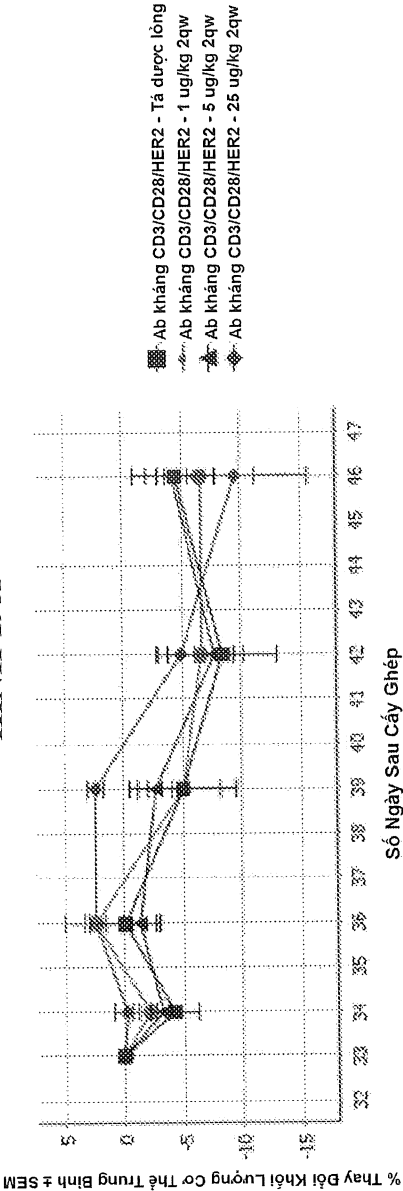
* nôn mùa nghiêm trọng
p<0,05 với Liều Lượng 0

30/52

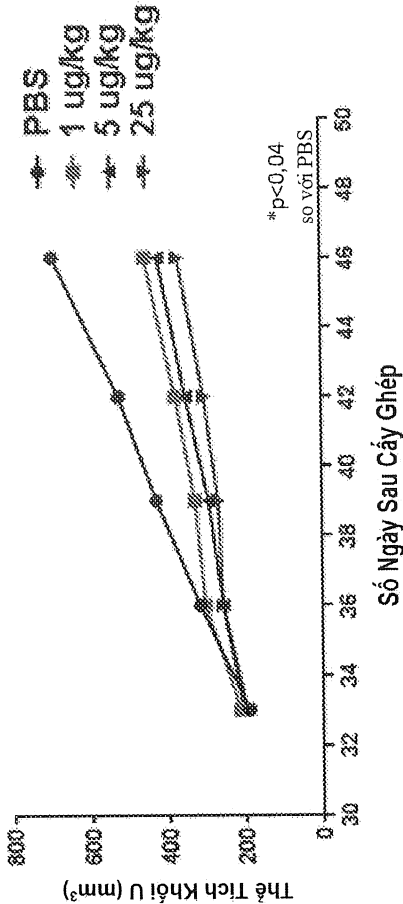


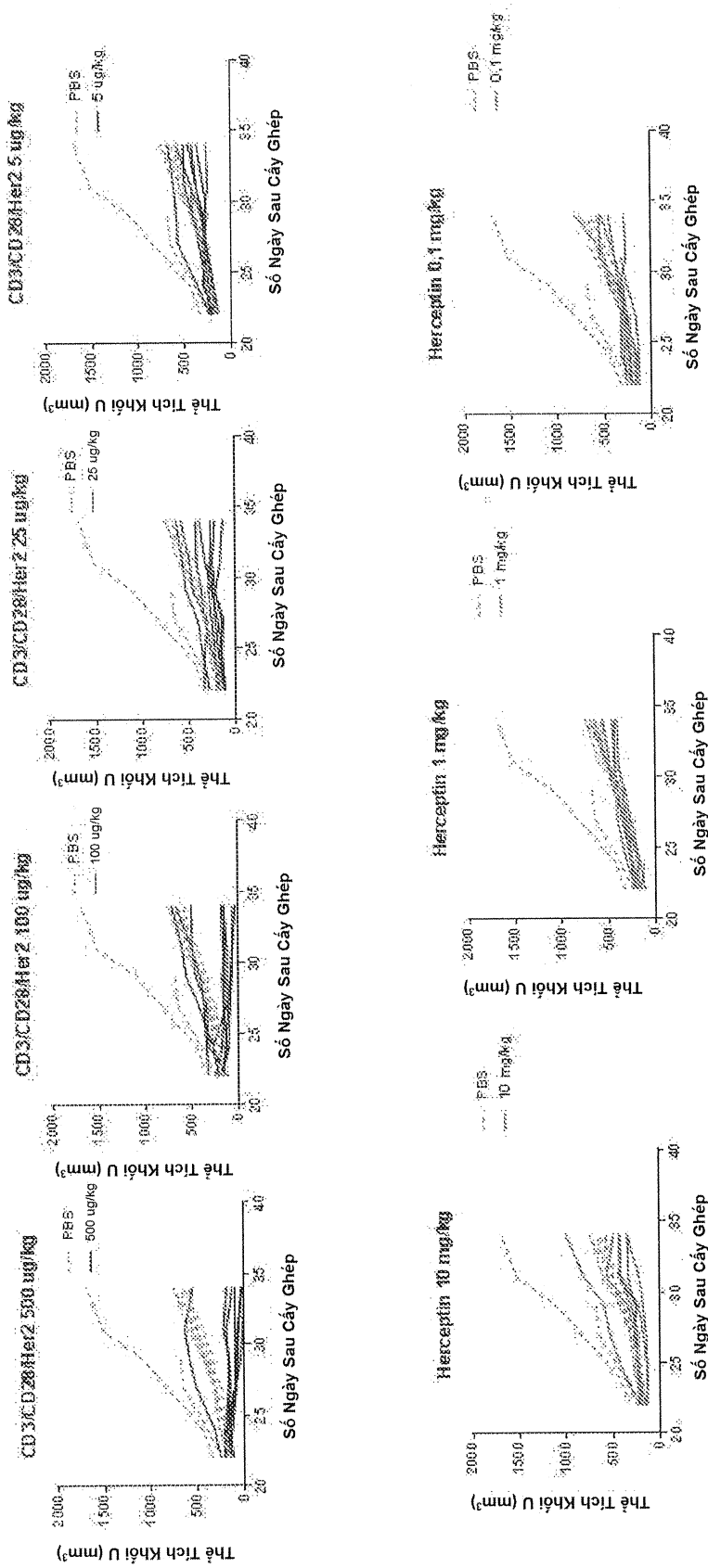
HÌNH 18E

HÌNH 19A



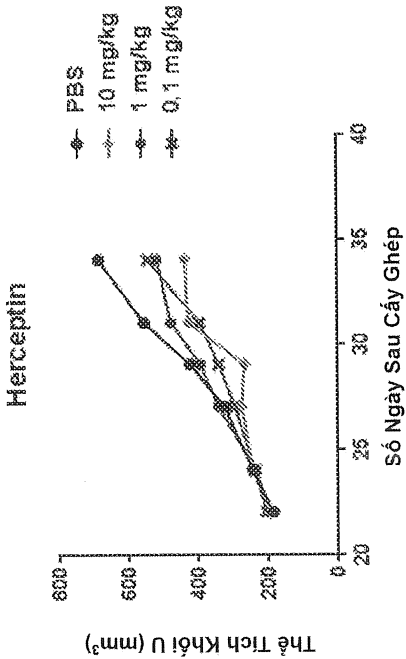
HÌNH 19B



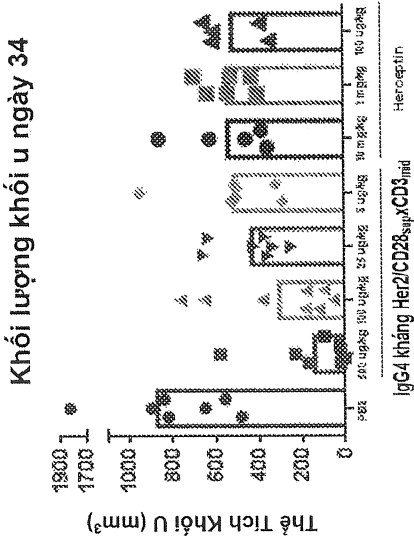


HÌNH 20B

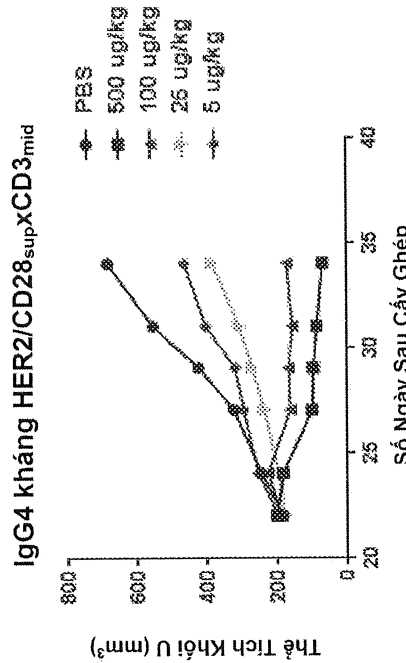
HÌNH 20D



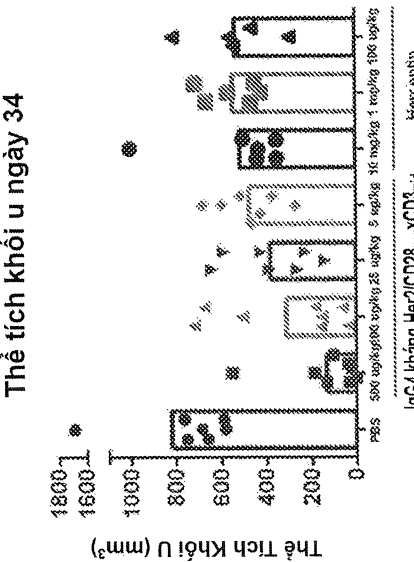
HÌNH 20F



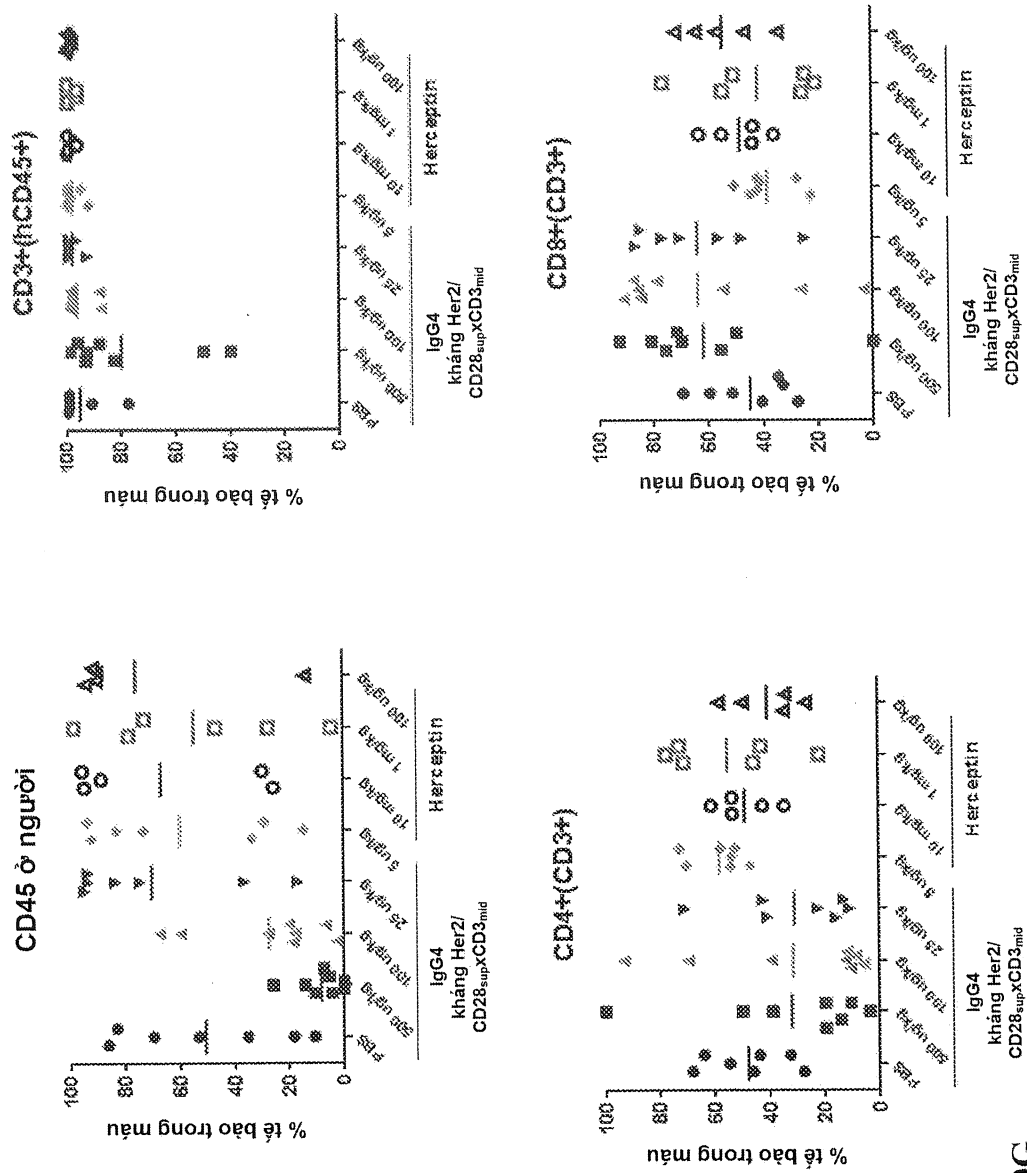
HÌNH 20C



HÌNH 20E

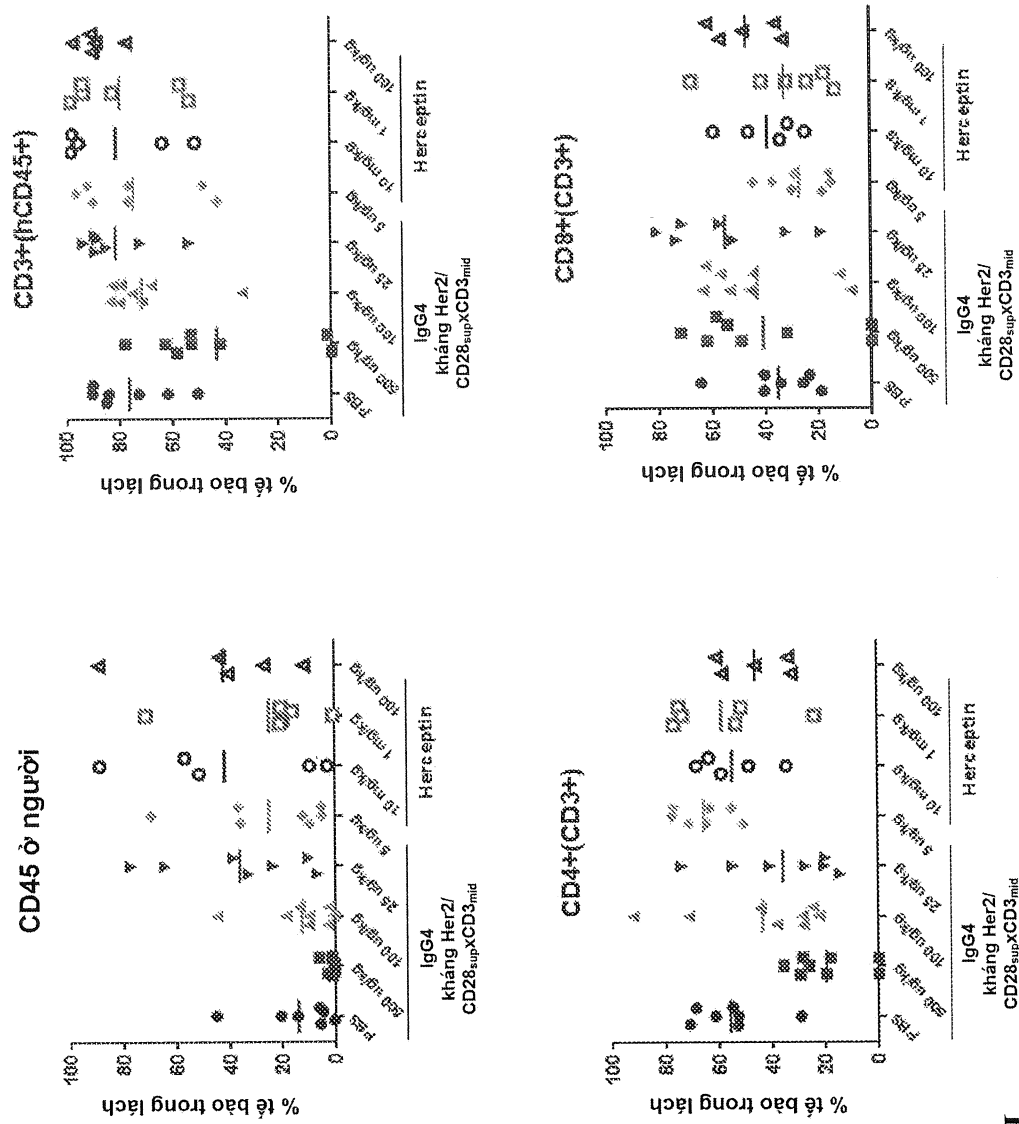


35/52



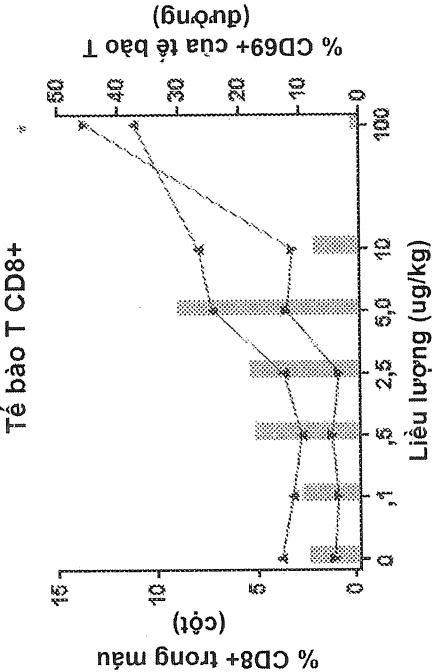
HÌNH 20G

36/52

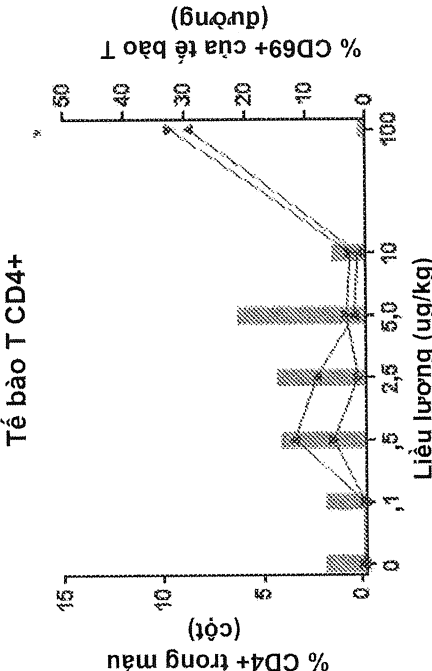


HÌNH 20H

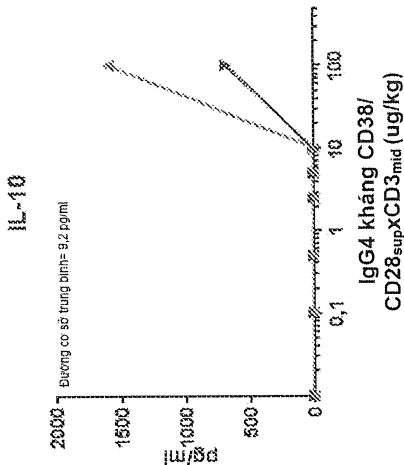
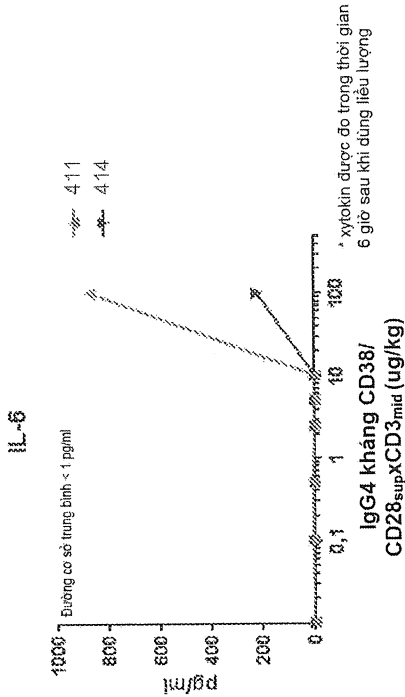
HÌNH 21B



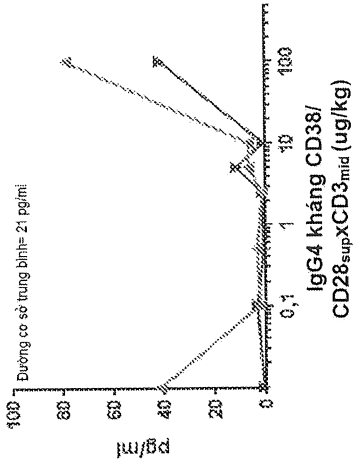
HÌNH 21A



* Sự kiện bất lợi nghiêm trọng
(nôn mửa). Động vật phục hồi
24 giờ sau

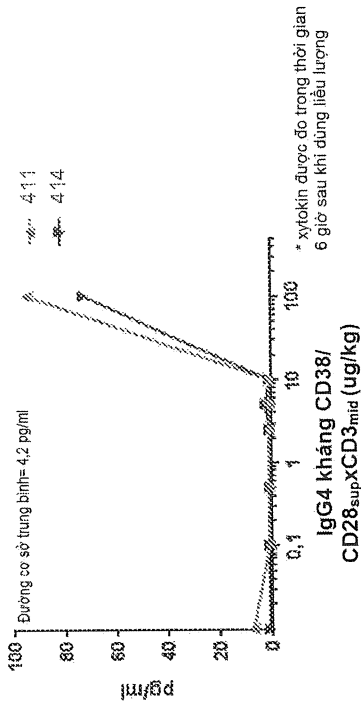


TNF α



HÌNH 21E

IFN γ

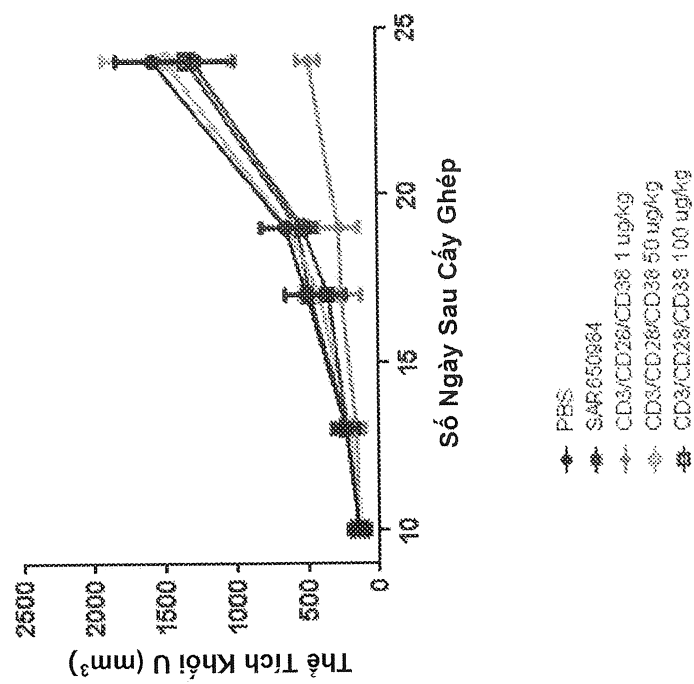


HÌNH 21F

* xyfokin được đo trong thời gian 6 giờ sau khi dùng liều lượng

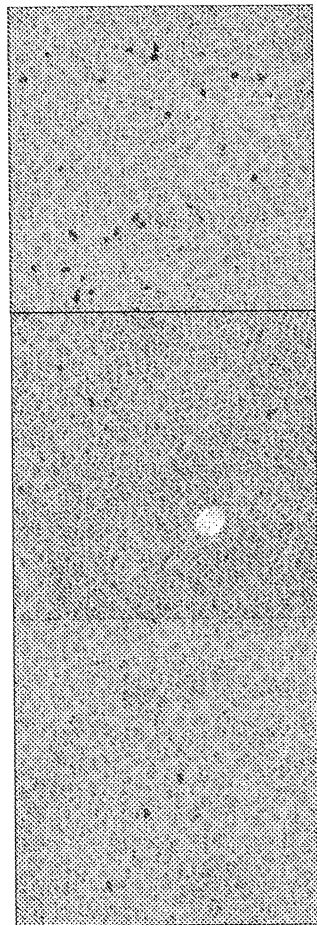
40/52

HÌNH 22A



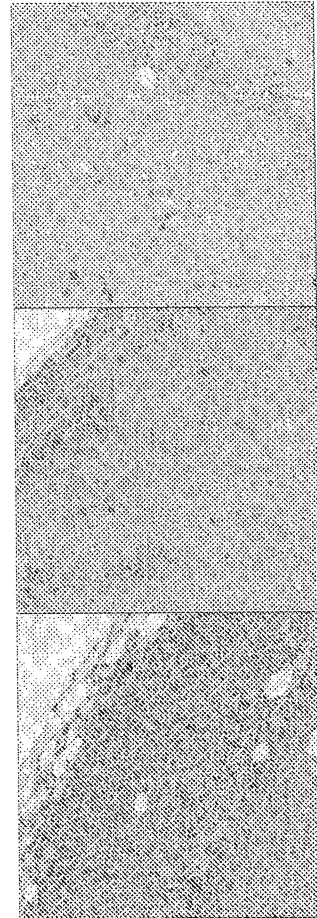
41/52

HÌNH 22B



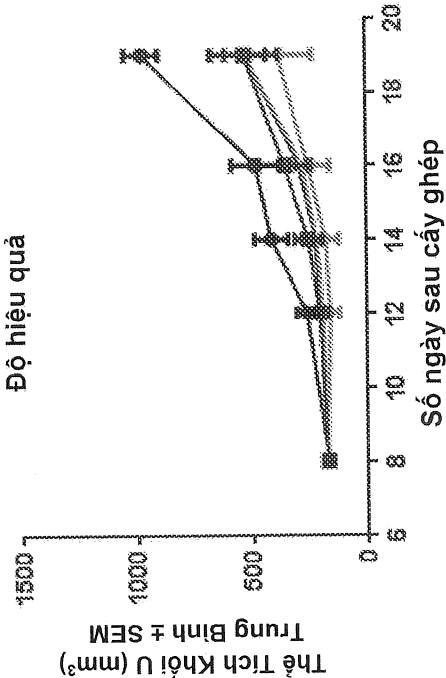
Kháng-hCD8

HÌNH 22C

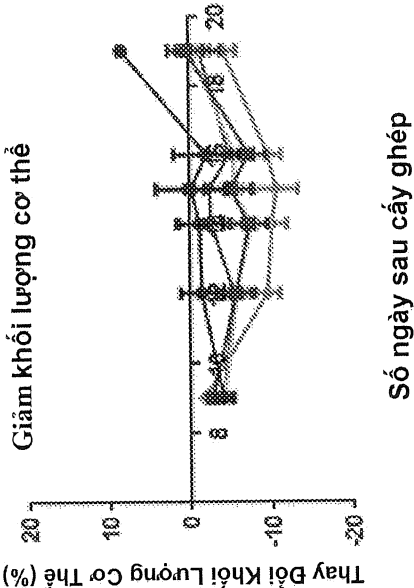


Kháng-hCD4

HÌNH 23B

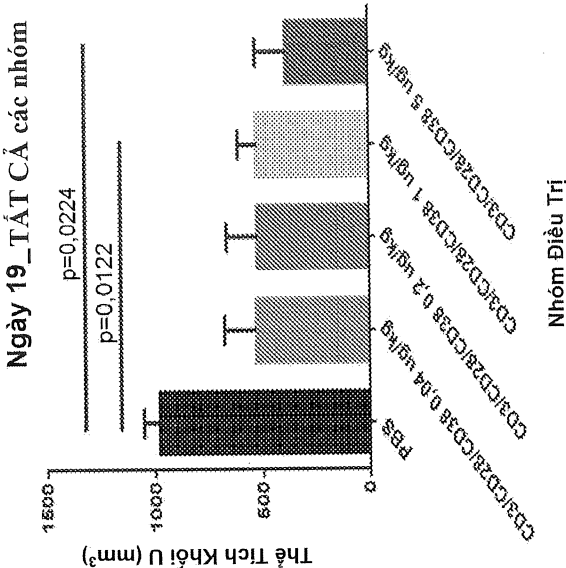


HÌNH 23A



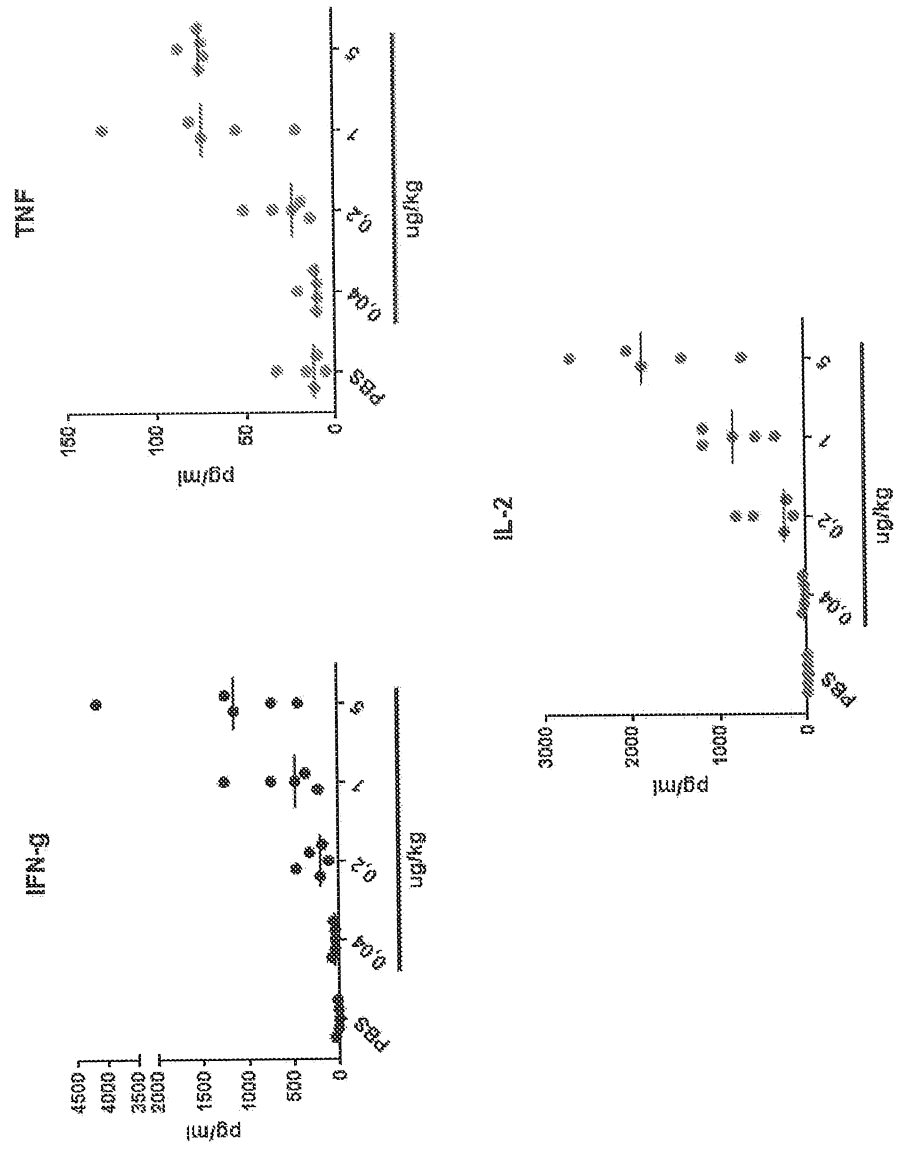
- ◆ PBS
- CD3/CD28/CD38 0,04 ug/kg
- ▨ CD3/CD28/CD38 0,2 ug/kg
- ▲ CD3/CD28/CD38 1 ug/kg
- ✦ CD3/CD28/CD38 5 ug/kg

HÌNH 23C



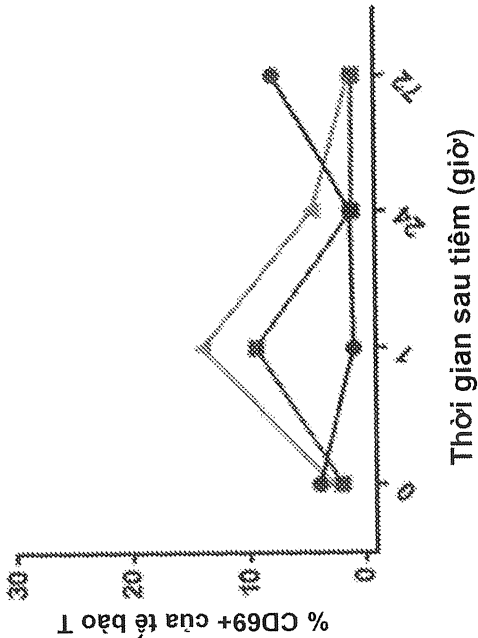
44/52

HÌNH 23D



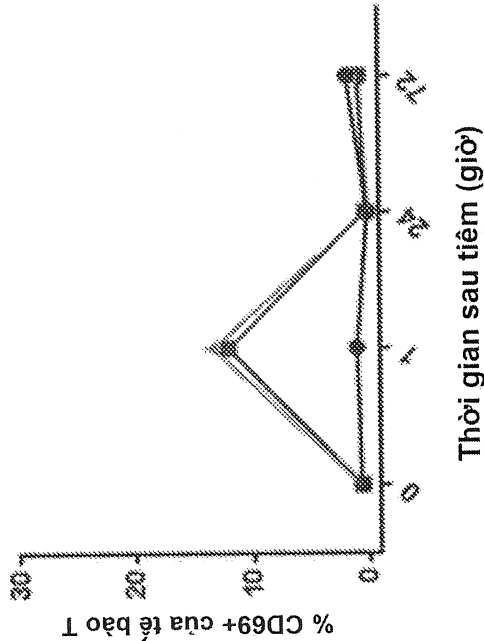
HÌNH 25

Tế bào T CD8+



HÌNH 24

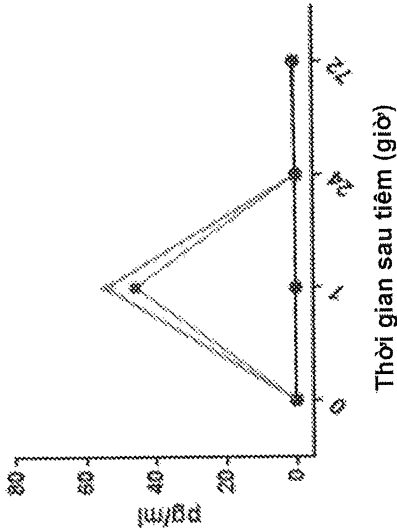
Tế bào T CD4+



CD38SB19xCD28sup xCD3mid IgG4
CD28sup xCD3mid IgG4
CD28sup IgG4

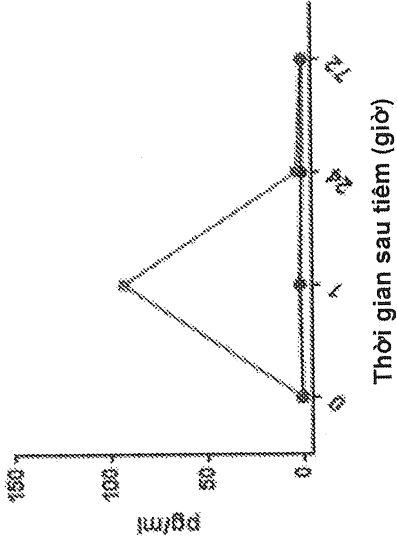
HÌNH 26A

IL-2



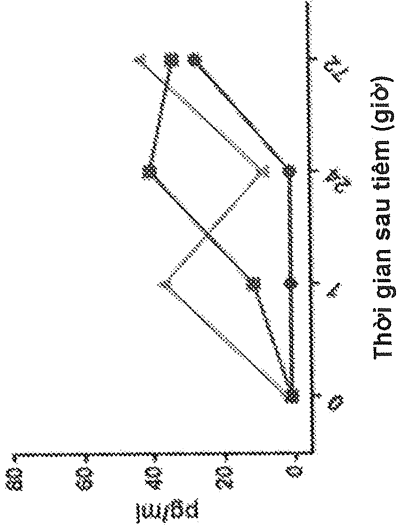
HÌNH 26B

TNF



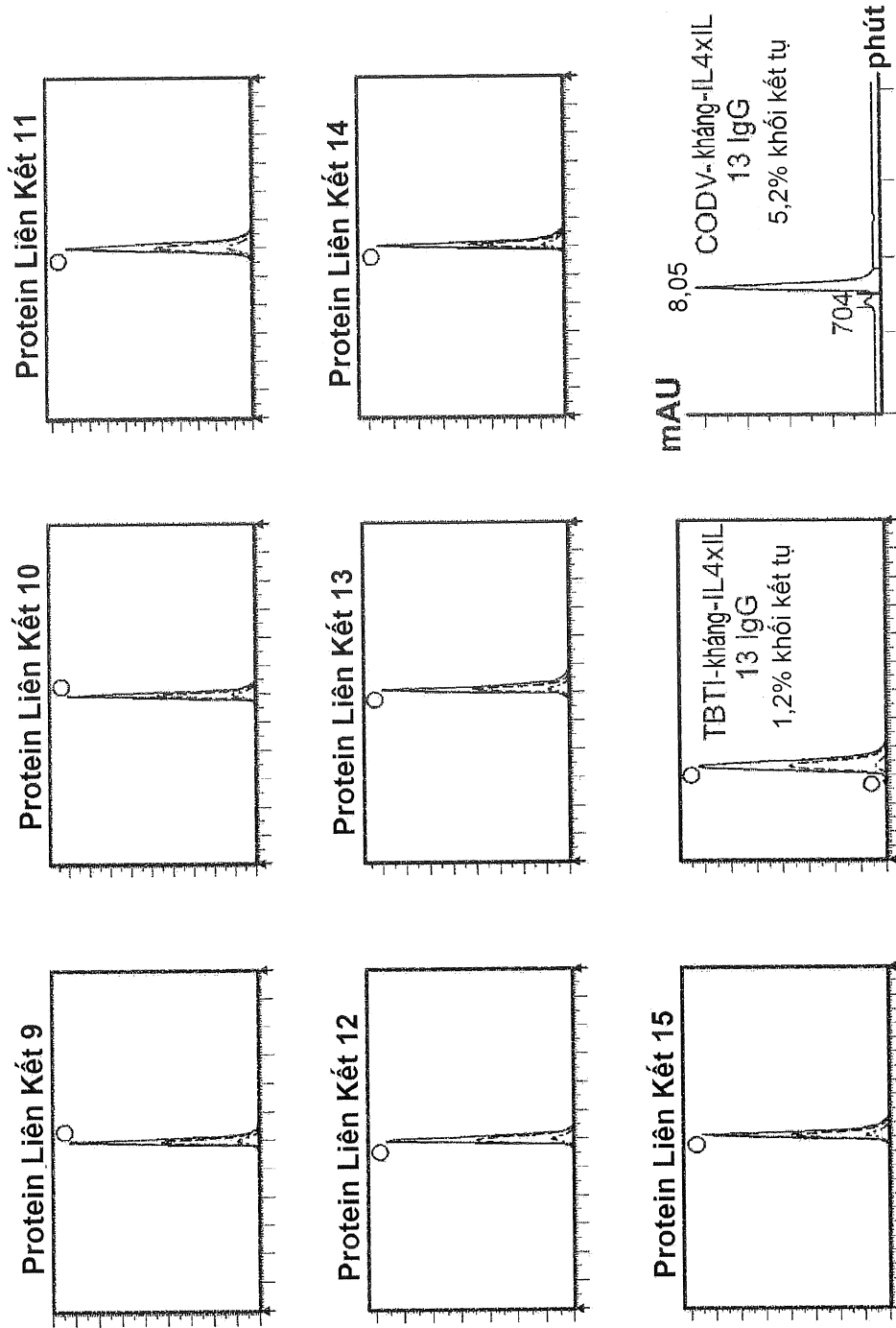
HÌNH 26C

IFN-g



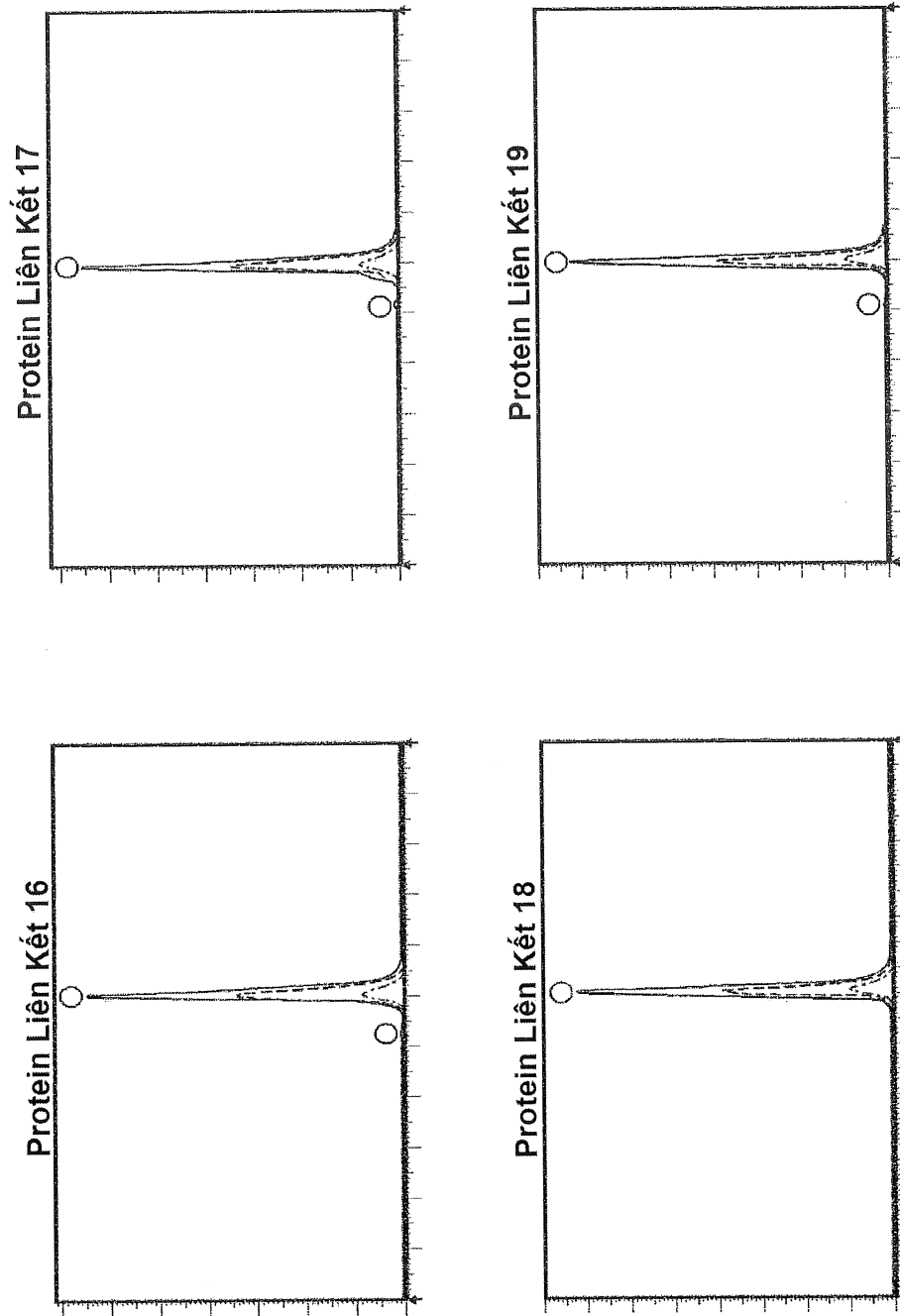
- Protein Liên Kết 5 IgG4
- CD28xCD3 IgG4
- CD28 IgG4

47/52



HÌNH 27A

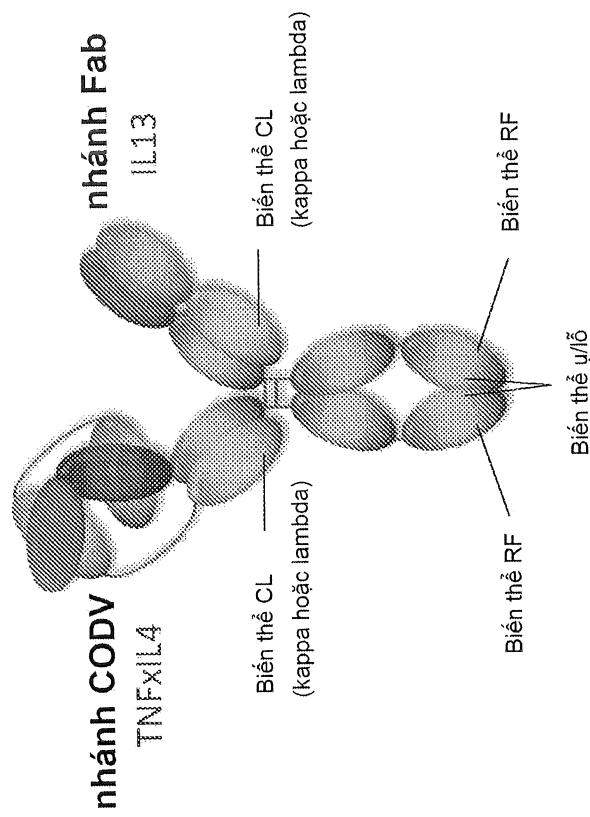
48/52



HÌNH 27B

49/52

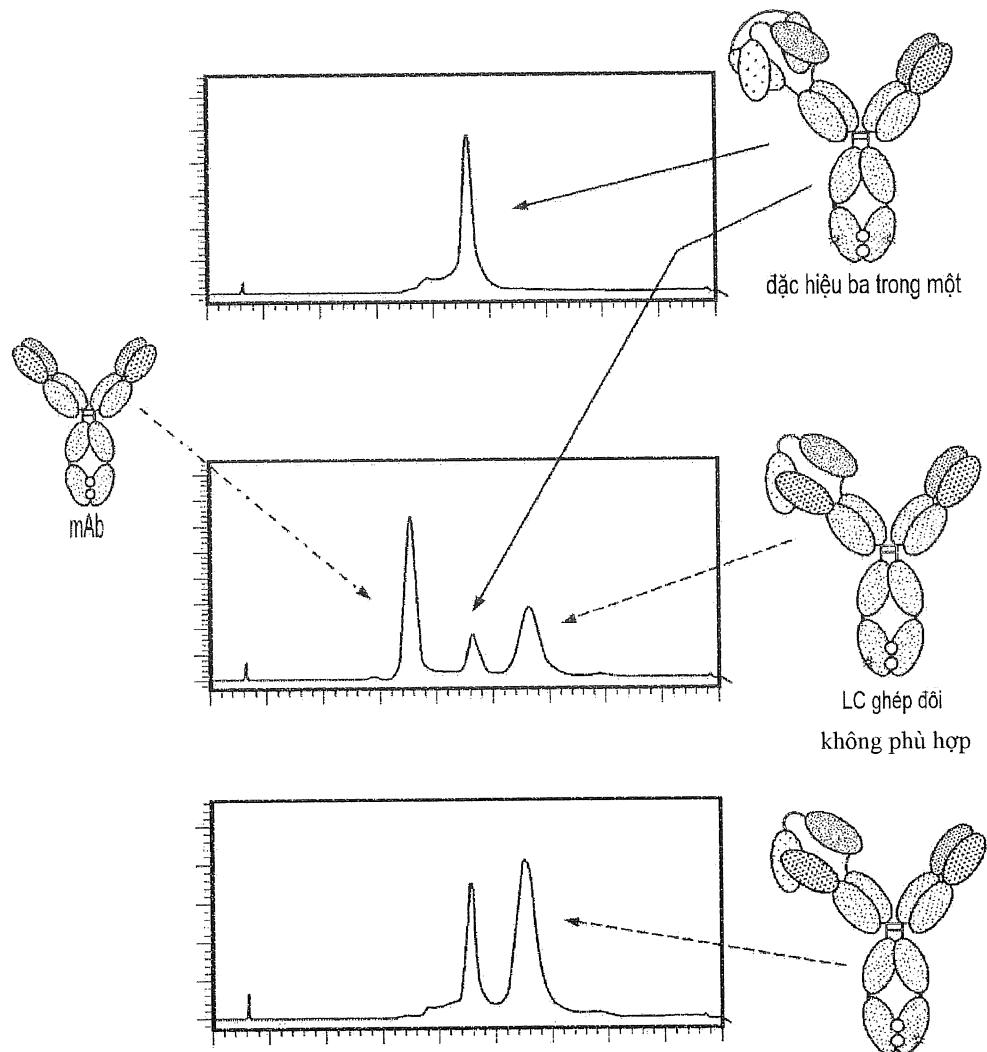
HÌNH 28A



HÌNH 28B

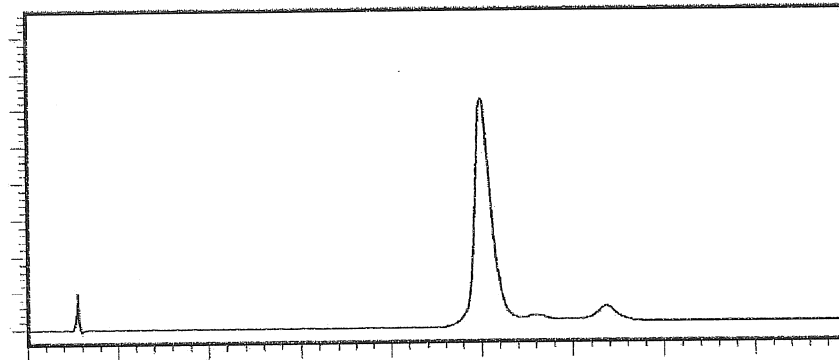
Nhánh CODV	Nhánh Fab	Nhánh CODV	Nhánh Fab	Đột biến RF
Kappa	Kappa	Lỗ	Ừ	không RF
Kappa	Kappa	Lỗ	Ừ	Lỗ
Kappa	Kappa	Lỗ	Ừ	Ừ
Kappa	lambda	Ừ	Lỗ	không RF
Kappa	lambda	Ừ	Lỗ	Lỗ
Kappa	lambda	Ừ	Lỗ	Ừ
lambda	Kappa	Ừ	Lỗ	không RF
lambda	Kappa	Ừ	Lỗ	Lỗ
lambda	Kappa	Ừ	Lỗ	Ừ
Kappa	Kappa	Ừ	Lỗ	không RF
Kappa	Kappa	Ừ	Lỗ	Lỗ
Kappa	Kappa	Ừ	Lỗ	Ừ
Kappa	lambda	Lỗ	Ừ	không RF
Kappa	lambda	Lỗ	Ừ	Lỗ
Kappa	lambda	Lỗ	Ừ	Ừ
lambda	Kappa	Lỗ	Ừ	không RF
lambda	Kappa	Lỗ	Ừ	Lỗ
lambda	Kappa	Lỗ	Ừ	Ừ

51/52

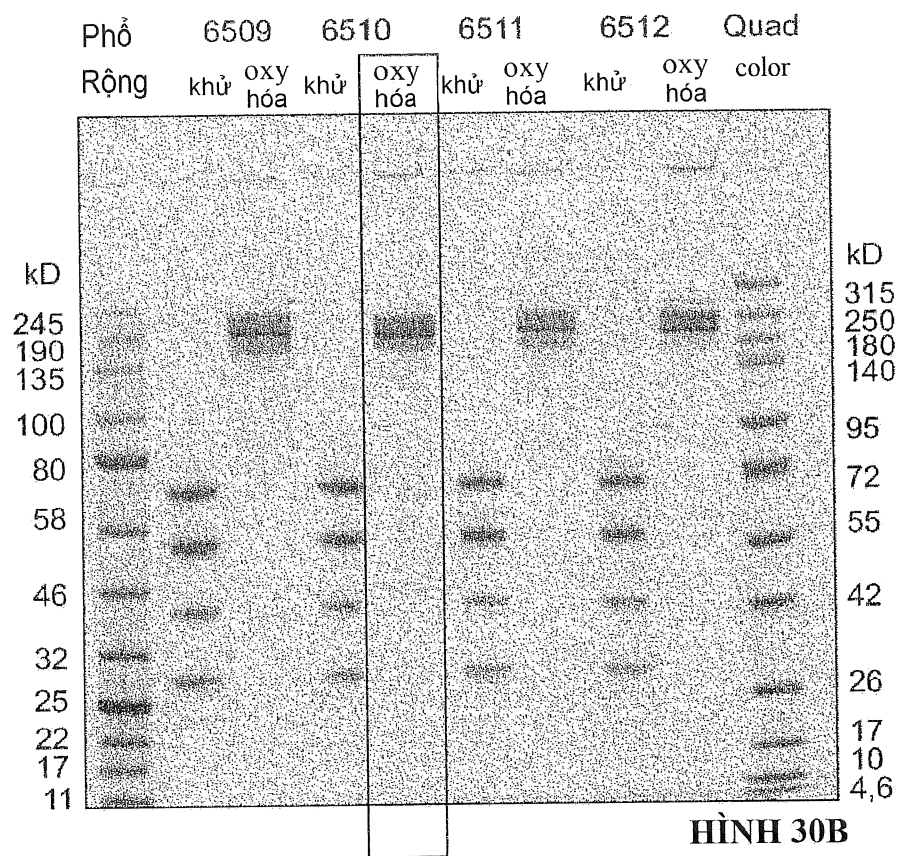


HÌNH 29

52/52



HÌNH 30A



500002575ENVI_Sequences

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> YANG, Zhi-yong

NABEL, Gary J.

WU, Lan

SEUNG, Edward

WEI, Ronnie

BENINGA, Jochen

RAO, Ercole

LEUSCHNER, Wulf Dirk

BEIL, Christian

LANGE, Christian

CORVEY, Carsten

<120> PROTEIN LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU BA TRONG MỘT VÀ/HOẶC HÓA TRỊ BA

<130> 183952027140

<140> Không được chỉ định

<141> Đồng thời ở đây

<150> US 62/322,036

<151> 2016-04-13

<150> US 62/331,191

<151> 2016-05-03

<150> US 62/412,187

<151> 2016-10-24

<150> EP 17305298.6

<151> 2017-03-17

<160> 179

<170> FastSEQfor Windows Phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 1

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

500002575ENVI_Sequences

```

1       5       10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
    20       25       30
Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
    35       40       45
Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
    50       55       60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
    65       70       75       80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
    85       90       95
Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
    100      105      110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    115      120      125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
    130      135      140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
    145      150      155      160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
    165      170      175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
    180      185      190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
    195      200      205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
    210      215      220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
    225      230      235      240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
    245      250      255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
    260      265      270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
    275      280      285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
    290      295      300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
    305      310      315      320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
    325      330      335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
    340      345      350
Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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

```

500002575ENVI_Sequences

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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 2

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 2

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

500002575ENVI_Sequences

<210> 3

<211> 571

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 3

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

500002575ENVI_Sequences

305 310 315 320
 Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
 325 330 335
 Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
 340 345 350
 Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 355 360 365
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 370 375 380
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 385 390 395 400
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 405 410 415
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 420 425 430
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 435 440 445
 Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 450 455 460
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 485 490 495
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 500 505 510
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 515 520 525
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 530 535 540
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 545 550 555 560
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 565 570

<210> 4

<211> 338

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Pro Gly

1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Val His Asn

20 25 30

500002575ENVI_Sequences

Asn Ala Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Ser Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly
 85 90 95
 Thr Gln Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
 115 120 125
 Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala
 130 135 140
 Ser Gln Asn Ile Tyr Val Trp Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 145 150 155 160
 Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly
 165 170 175
 Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 180 185 190
 Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
 195 200 205
 Gln Gly Gln Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu
 210 215 220
 Ile Lys Thr Lys Gly Pro Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Ile Phe Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val
 245 250 255
 Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 260 265 270
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr
 275 280 285
 Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr
 290 295 300
 Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val
 305 310 315 320
 Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly
 325 330 335
 Glu Cys

<210> 5

<211> 1341

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

500002575ENVI_Sequences

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 5

gaagtgcagc tgggtggaatc tggcggcgga ctggtgcagc ctggcggatc tctgagactg 60
 agctgtgccg ccagcggctt caacatcaag gacacctaca tccactgggt gcgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtggccaga atctaccca ccaacggcta caccagatac 180
 gccgacagcg tgaaggcggt gttcaccatc agcgccgaca ccagcaagaa caccgcctac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtag tagatgggga 300
 ggcgacggct tctacccat ggactattgg ggccaggga cctcgtgac cgtgtctagt 360
 gcgtcgacca agggcccatc ggtgttcct ctggccctt gcagcagaag caccagcgaa 420
 tctacagccg cctgggctg cctcgtgaag gactacttc ccagagccgt gaccgtgtcc 480
 tggaaactctg gcgtctgac aagcggcgtg cacaccttc cagccgtgct ccagagcagc 540
 ggccgtgact ctctgagcag cgtcgtgaca gtgccagca gcagcctggg caccaagacc 600
 tacacctga acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
 aagtacggcc ctccctgccc tcttgccc gccctgaat ttctggcg accctccgtg 720
 ttctgttcc cccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtgttg tggatgtgc ccaggaagat ccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
 ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900
 cgggtggtgt ccgtcgtgac cgtcgtgac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaaggtgt ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgagcctca agtgtatacc ctgcccctt gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccaggtgt cctcgtggtg tctcgtgaaa ggcttctacc ccagcgacat tgccgtggaa 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200
 gacggctcat tcttctgta ctccaagctg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtgttca gctcctcgt gatgcacgag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtctctgt cctgggcaa g

1341

<210> 6

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 6

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgtctgcca gcgtggcgga cagagtgacc 60
 atcacctgta gagccagcca ggacgtgaac accgccgtgg cctggatca gcagaagcct 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacagc gccagcttc tgtacagcg cgtgccagc 180
 agattcagcg gaagcagaag cggcacagc ttaccctga ccatcagctc cctgcagccc 240
 gaggactcg ccactacta ctgccagcag cactacacca cccccccac atttgccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa gcgtacggtg gccgtccca gcgtgtcat ctccacac 360
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagc tctgtcgtgt gctgtgaa caactctac 420
 ccccgcgagg ccaaagtca gtggaagggt gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gctgagcag caccctgaca 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgct gcgaagtgc ccaccaggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagcttcaac cggggcgagt gt

642

500002575ENVI_Sequences

<210> 7

<211> 1713

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 7

caggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgag gtcgtgaaac ctggcgccctc tgtgaagggtg 60
 tcctgcaagg ccagcgggcta cacctttacc agctactaca tccactgggt gcgccaggcc 120
 cctggacagg gactggaatg gatcggcagc atctaccccg gcaacgtgaa caccaactac 180
 gcccagaagt tccagggcag agccaccctg accgtggaca ccagcatcag caccgcctac 240
 atggaactga gccggctgag aagcgacgac accgccgtgt actactgcac ccggtccac 300
 tacggcctgg attggaactt cgacgtgtgg ggcaagggca ccaccgtgac agtgtctagc 360
 agccagggtc agctgggtga atctggcgcc ggagtgggtc agcctggcag aagcctgaga 420
 ctgagctgtg ccgccagcgg ctacacctc accaaggcct ggatgcactg ggtgcgccag 480
 gccctggaa agcagctgga atgggtggcc cagatcaagg acaagagcaa cagctacgcc 540
 acctactacg ccgacagcgt gaaggggccg ttcacatca gccgggacga cagcaagaac 600
 accctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgtcgg 660
 gggtgtact atgccctgag ccccttcgat tactggggcc aggaaccct cgtgaccgtg 720
 tctagtcgga ccgccagcac aaaggggcca tcggtgttcc ctctggcccc ttgcagcaga 780
 agcaccagcg aatctacagc cgccctgggc tgcctcgtga aggactactt tcccgagccc 840
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagccgtg 900
 ctccagagca gcggcctgta ctctcagc agcgtcgtga cagtgcacag cagcagcctg 960
 ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccca gcaacacca ggtggacaag 1020
 cgggtggaat ctaagtacgg cctccctgc cctcctgcc cagcccctga atttctgggc 1080
 ggacctccg tgttctctgt cccccc aaag cccaaggaca cctgatgat cagccggacc 1140
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tccaggaag atcccgaggt gcagttcaat 1200
 tggtagctgg acggcgtgga agtcacaac gccagacca agcccagaga ggaacagtc 1260
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaagagtaca agtgaagggt gtccaacaag ggctgcccc gctccatcga gaaaaccatc 1380
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caagtgtgta cctgcccc tagccaggaa 1440
 gagatgacca agaaccaggt gtccctgagc tgtgccgtga aaggcttcta cccagcgac 1500
 attgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1560
 gtgctggaca gcgacggctc attctcctg gtgtccaagc tgaccgtgga caagagccgg 1620
 tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgctcc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1680
 acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc aag 1713

<210> 8

<211> 1014

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 8

500002575ENVI_Sequences

gacatcgtga tgaccagac cccctgagc ctgagcgtga cacctggaca gcctgccagc 60
 atcagctgca agagcagcca gagcctggtg cacaacaacg ccaacaccta cctgagctgg 120
 tatctgcaga agcccgcca gagcccccag tcctgaict acaaggtgtc caacagattc 180
 agcggcgtgc ccgacagatt ctccggcagc ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc 240
 agccgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactattgtg gccagggcac ccagtacccc 300
 ttcaccttg gcagcggcac caaggtggaa atcaagggcc agcccaaggc cgtcccccagc 360
 atccagatga cccagagccc cagcagcctg tctgccagcg tgggcgacag agtgaccatc 420
 acctgtcagg ccagccagaa catctacgtg tggctgaact ggtatcagca gaagcccggc 480
 aaggccccca agctgtgat ctacaaggcc agcaacctgc acaccggcgt gccagcaga 540
 ttttctggca gcggtcccg caccgacttc accctgacaa tcagctccct gcagcccag 600
 gacattgcca cctactactg ccagcaggc cagacctacc cctacacctt tggccagggc 660
 accaagctgg aaatcaagac caagggtccc agccgtacgg tggccgtcc cagcgtgttc 720
 atctccac ctagcgacga gcagctgaag tccggcacag cctctgtcgt gtgcctgctg 780
 aacaactct accccgcga ggccaaagt cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc 840
 ggcaacagcc aggaaagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 900
 agcacctga cactgagca ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagtg 960
 acccaccagg gcctgtctag cccgtgacc aagagctca accggggcga gtgt 1014

<210> 9

<211> 571

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 9

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

500002575ENVI_Sequences

165 170 175
 Asn Ser Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 180 185 190
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Arg Gly Val Tyr Tyr
 210 215 220
 Ala Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 225 230 235 240
 Ser Ser Arg Thr Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 245 250 255
 Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 260 265 270
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 275 280 285
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 290 295 300
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
 325 330 335
 Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
 340 345 350
 Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 355 360 365
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 370 375 380
 Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
 385 390 395 400
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 405 410 415
 Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 420 425 430
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 435 440 445
 Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 450 455 460
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
 465 470 475 480
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe
 485 490 495
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 500 505 510
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 515 520 525
 Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
 530 535 540
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

500002575ENVI_Sequences

545 550 555 560
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 565 570

<210> 10

<211> 342

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 10

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

500002575ENVI_Sequences

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 275 280 285
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 290 295 300
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 305 310 315 320
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 325 330 335
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 340

<210> 11

<211> 1713

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 11

caggtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctctgaagc ctaccagac cctgagcctg 60
 acctgtaccg tctccggtt cagcctgagc gactacggcg tgcactgggt ggcagacca 120
 cctggaaaag gcttgaatg gctggcgctg atctgggctg gcgagggcac caactacaac 180
 cccagcctga agtccagaaa gaccatcagc aaggacacca gcaagaacca ggtgtccctg 240
 aagctgagca gctgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccag agacaagggc 300
 tacagctact actacagcat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcatcc 360
 tctcaggtgc agctggtgga atctggcggc ggagtgggtc agcctggcag aagcctgaga 420
 ctgagctgtg ccgccagcgg ctacacctt accaaggcct ggatgcactg ggtgcgccag 480
 gccctggaa agcagctgga atgggtggcc cagatcaagg acaagagcaa cagctacgcc 540
 acctactacg ccgacagcgt gaaggcccg taccatca gccgggacga cagcaagaac 600
 acctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgtcg 660
 ggctgtact atgccctgag ccccttcgat tactggggcc aggaaccct cgtgaccgtg 720
 tctagtcgga ccgttcgac caagggccca tcggtgtcc ctctggcccc ttgcagcaga 780
 agcaccagcg aatctacagc cgccctggcg tgccctgta aggactactt tccgagccc 840
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgtctg acaagcggcg tgcacacctt tccagccgtg 900
 ctccagagca gcgccctgta ctcttgagc agcgtcgtga cagtcccag cagcagcctg 960
 ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1020
 cgggtggaat ctaagtacgg cctccctgc cctccttggc cagccctga atttctggc 1080
 ggaccctccg tgttctgtt cccccaaag cccaaggaca cctgatgat cagccggacc 1140
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtgatgtg tccaggaag atcccgaggt gcagttcaat 1200
 tggtagctgg acggcgtgga agtcacaac gccagacca agccagaga ggaacagttc 1260
 aacagacct accgggtgtg gtccgtgctg accgtgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag ggctgcccga gctccatga gaaaaccatc 1380
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caagtgtga cctgcccc tagccaggaa 1440
 gagatgacca agaaccaggt gtccctgagc tgtgccgtga aagcttcta cccagcgac 1500
 attgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1560
 gtgtggaca gcgacggctc atttctctg gtgtccaagc tgaccgtgga caagagccgg 1620

500002575ENVI_Sequences

tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgtccc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac 1680
 acccagaagt ccctgtctct gtccctgggc aag 1713

<210> 12

<211> 1026

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 12

gacatcgtga tgaccagac cccctgagc ctgagcgtga cacctggaca gcctgccagc 60
 atcagctgca agagcagcca gagcctgggtg cacaacaacg ccaacaccta cctgagctgg 120
 tatctgcaga agcccgccca gagcccccag tcctgtatct acaagggtgc caacagattc 180
 agcggcgtgc ccgacagatt ctccggcagc ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc 240
 agccgggtgg aagccgagga cgtgggcgtg tactattgtg gccagggcac ccagtacccc 300
 ttacactttg gcagcggcac caagggtgaa atcaagggcc agccaaggc cgtcccccac 360
 atcgtgtgta cacagagccc tgctagcctg gccgtgtctc ctggacagag ggccaccatc 420
 acctgtagag ccagcgagag cgtggaatat tacgtgacca gcctgatgca gtggtatcag 480
 cagaagcccg gccagcccc caagctgctg atttcgccg ccagcaacgt ggaaagcggc 540
 gtgccagcca gattttccg cagcggctct ggcaccgact tcaccctgac catcaacccc 600
 gtggaagcca acgacgtggc caactactac tgccagcaga gccggaaggc gccctacacc 660
 ttggccagg gcaccaagct ggaaatcaag accaagggcc ccagccgtac ggtggccgct 720
 cccagcgtgt tcatttccc acctagcgac gagcagctga agtccggcac agcctctgtc 780
 gtgtgcctgc tgaacaactt ctacccccgc gaggccaag tgacgtggaa ggtggacaac 840
 gccctgcaga gcggcaacag ccaggaaagc gtgaccgagc aggacagcaa ggactccacc 900
 tacagcctga gcagcaccct gacactgagc aaggccgact acgagaagca caaggtgtac 960
 gcctgcgaag tgaccacca gggcctgtct agccccgtga ccaagagctt caaccggggc 1020
 gagtgt 1026

<210> 13

<211> 451

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 13

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

500002575ENVI_Sequences

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
 115 120 125
 Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu
 130 135 140
 Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
 145 150 155 160
 Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
 165 170 175
 Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
 180 185 190
 Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn
 195 200 205
 Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser
 210 215 220
 Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

500002575ENVI_Sequences

Leu Gly Lys
450

<210> 14

<211> 218

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 14

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

<210> 15

<211> 1353

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 15

cagggtgcagc tgggtgcagag cggcgccgaa gtgaagaagc ctggcagcag cgtgaagggtg 60
 agctgcaagg ccagcggcta tgccttcagc agctactgga tgaactgggt gaggcaggca 120
 cctggccagg gcctggagtg gataggccaa atatggcctg gcgatggcga caccaactac 180
 aaccagaagt tcaagggcag agcgaccttg accgccgacg agagcaccag caccgcgtac 240
 atggagctga gcagcctgag gagcgaggac accgccgtgt actattgcgc cagaaggagg 300
 accaccaccg tgggcaggta ctactacgcc atggactact ggggccaggg aaccaccgtg 360
 accgtgagca gcgcctcgac caagggccca tcggtgttcc ctctggcccc ttgcagcaga 420
 agcaccagcg aatctacagc cgccctgggc tgccctgtga aggactactt tcccagagccc 480
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgctctg acaagcggcg tgcacacctt tccagccgtg 540
 ctccagagca gcggcctgta ctcttgagc agcgtcgtga cagtgccag cagcagcctg 600
 ggcaccaaga cctacacctg taacgtggac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 660
 cgggtggaat ctaagtacgg cctccctgc cctcctgcc cagcccctga atttctgggc 720
 ggacctccg tgttctgtt cccccaaag cccaaggaca cctgatgat cagccggacc 780
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccaggaag atcccgaggt gcagttcaat 840
 tggtagctgg acggcgtgga agtgacaaac gccaaagcca agcccagaga ggaacagttc 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag ggctgcccc gctccatga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caagtgtata cctgcccc ttgccaggaa 1080
 gagatgacca agaaccaggt gtccctgtgg tctctgtga aaggcttcta cccagcgac 1140
 attgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgctggaca gcgacggctc atttctctg tactccaagc tgaccgtgga caagagccgg 1260
 tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcagc aggccctgca caaccactac 1320
 acccagaagt cctgtctct gtccctgggc aag 1353

<210> 16

<211> 654

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 16

gacctcgtgc tgaccagag cctgcgagc ctggctgtga gccctggcca gagagccacc 60
 atcacctgca aagccagcca gagcgtggac tacgacggcg acagctacct caactggtac 120
 cagcagaagc ctggccagcc cccaagctg ctgatttacg atgccagca cctggtgagc 180
 ggctgcctg ctgattcag cggctccggc agcggcaccg acttcacct gaccatcaac 240
 cccgtggagg ccaacgacac gcgaactac tacgccagc agagcacgga ggaccttg 300
 acctcggcc agggcacaaa gctggagatc aagcgtacgg tggcgcctcc cagcgtgttc 360
 atctccac ctacgacga gcagctgaag tccggcacag cctctgtctg gtgcctgtg 420
 aacaactct accccgcga ggccaaagt cagtgaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
 ggcaacagcc aggaagcgt gaccgagcag gacagcaagg actccaccta cagcctgagc 540
 agcaccctga cactgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaagt 600
 acccaccagg gcctgtctag ccccgtagc aagagctca accggggcga gtgt 654

500002575ENVI_Sequences

<210> 17

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 17

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

500G02575ENVI_Sequences

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp 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 Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 18

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

500002575ENVI_Sequences

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> 19

<211> 1341

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 19

caggtgcagc tgggtcagtc tggcgccgaa gtggccaagc ctggcacaag cgtgaagctg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc gactactgga tgcagtgggt caagcagagg 120
 ccaggccagg gcctggaatg gatcggcaca atctatcccg gcgacggcga taccggctac 180
 gcccagaagt ttcagggcaa ggccaccctg accgcccaga agagcagcaa gaccgtgtac 240
 atgcacctga gcagcctggc cagcaggagc agcgccgtgt actattgcgc cagaggcgac 300
 tactacggca gcaacagcct ggactattgg ggccagggca ccagcgtgac agtgtctagt 360
 gcgtcgacca agggcccatc ggtgtccct ctggcccctt gcagcagaag caccagcgaa 420
 tctacagccg ccctgggctg cctcgtgaag gactacttc ccagcccgt gaccgtgtcc 480
 tggaaactctg gcgctctgac aagcggcgtg cacaccttc cagccgtgct ccagagcagc 540
 ggctgtact ctctagcag cgtcgtgaca gtgcccagca gcagcctggg caccaagacc 600
 tacacctgta acgtggacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagcg ggtggaatct 660
 aagtacggcc ctccctgccc tcttgccca gccctgaat ttctgggcgg accctccgtg 720
 ttctgttcc ccccaaagcc caaggacacc ctgatgatca gccggacccc cgaagtgacc 780
 tgcgtggtgg tggatgtgtc ccaggaagat cccgaggtgc agttcaattg gtacgtggac 840
 ggcgtggaag tgcacaacgc caagaccaag ccagagagg aacagttcaa cagcacctac 900
 cgggtggtgt ccgtgtgac cgtgtgcac caggactggc tgaacggcaa agagtacaag 960
 tgcaagggtg ccaacaagg cctgcccagc tccatcgaga aaaccatcag caaggccaag 1020
 ggccagcccc gcgagcctca agtgtatacc ctgccccctt gccaggaaga gatgaccaag 1080
 aaccagggtg ccctgtggtg tctcgtgaaa ggcttctacc ccagcgacat tgcgtggaa 1140
 tgggagagca acggccagcc cgagaacaac tacaagacca cccccctgt gctggacagc 1200
 gacggctcat tctcctgta ctccaagctg accgtggaca agagccggtg gcaggaaggc 1260
 aacgtgttca gctgtccgt gatgcagag gccctgcaca accactacac ccagaagtcc 1320
 ctgtctctgt ccctgggcaa g 1341

<210> 20

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 20

gacatcgtga tgaccagag ccacctgagc atgagcacca gcctgggga ccccggtgcc 60
 atcacctgta aagccagcca ggacgtgtcc accgtggtgg cctggtatca gcagaagcct 120
 ggccagagcc ccagacggct gatctacagc gccagctatc ggtacatcgg cgtgcccagc 180
 agattcacgg gaagcggagc cggcacggac ttcaccttca ccatcagctc tgtgcaggcc 240
 gaggacctgg ccgtgtacta ctgccagcag cactacagcc ccccctacac ctttggcgga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa gcgtacggtg gccgctccca gcgtgttcat cttccacact 360
 agcgacgagc agctgaagtc cggcacagcc tctgtcgtgt gcctgctgaa caactctac 420
 ccccgcgagg ccaaagtga gtggaagggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
 gaaagcgtga ccgagcagga cagcaaggac tccacctaca gcctgagcag caccctgaca 540
 ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaagtgc ccaccagggc 600
 ctgtctagcc ccgtgaccaa gagctcaac cggggcgagt gt 642

<210> 21

<211> 445

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 21

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 22

<211> 213

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 22

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 Gln Asp Ile Asp Arg Tyr

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 23

<211> 1335

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 23

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggcgccgaa gtgaagaaac ccggcagcag cgtgaagggtg 60
 tcctgcaagg ccagcggcta catcttcacc aactacaaca tccactgggt caagaagtcc 120
 ccaggccagg gcttggaaatg gatcggcgcc atctatcccg gaaacggcga cggcccttac 180
 agccagaagt tccagggcaa ggcacccctg accgcccata ccagcacctc caccacctac 240
 atggaactga gcagcctgcg gagcgaggac accgcccgtg actattgcgt gggggccaac 300
 tgggatgtgg ccttcgcta ttggggccag ggcacactcg tgaccgtgtc ctctgcgtcg 360
 accaagggcc catcggtgtt ccctctggcc ccttcagca gaagcaccag cgaatctaca 420
 gccgccttg gctgcctcgt gaaggactac ttcccgagc ccgtgaccgt gtcttgaac 480
 tctggcgctc tgacaagcgg cgtgcacacc ttccagccg tgctccagag cagcggcctg 540
 tactctctga gcagcgtcgt gacagtgcgc agcagcagcc tgggcacaa gacctacacc 600
 tgtaacgtgg accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agcgggtgga atctaagtac 660
 ggcctccct gccctcctg ccagcccct gaattctgg gcggaccctc cgtgttctg 720

500002575ENVI_Sequences

ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atcagccgga cccccgaagt gacctgcgtg 780
 gtggtgatg tgcccagga agatcccag gtgcagttca attgtacgt ggacggcgtg 840
 gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt tcaacagcac ctaccgggtg 900
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggac tggctgaacg gcaaagagta caagtgaag 960
 gtgtccaaca agggcctgcc cagctccatc gagaaaacca tcagcaaggc caagggccag 1020
 ccccgcgagc ctcaagtgtat taccctgccc ccttgccagg aagagatgac caagaaccag 1080
 gtgtccctgt ggtgtctcgt gaaaggcttc taccccagcg acattgccgt ggaatgggag 1140
 agcaacggcc agcccagaaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga cagcgacggc 1200
 tcattcttc tgtactcaa gctgaccgtg gacaagagcc ggtggcagga aggcaacgtg 1260
 ttcagctgct ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtct 1320
 ctgtccctgg gcaag 1335

<210> 24

<211> 639

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 24

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgtctgcca gctggggcga cagagtgacc 60
 atcatatgca aggccagcca ggacatgat cgttatatgg cctggtatca ggacaagccc 120
 ggcaaggccc ccagactgct gatccacgat accagcacac tgcagagcgg cgtgcccagc 180
 agattttccg gctctggcag cggcagagac tacaccctga ccatcagcaa cctggaaccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgcctgcag tacgacaacc tgtggacctt cggcggaggc 300
 accaagggtg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgittcatct cccacctagc 360
 gacgagcagc tgaagtccgg cacagcctct gtcgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc 420
 cgcgaggcca aagtgcagtg gaaggtggac aacgccctgc agagcggcaa cagccaggaa 480
 agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgacactg 540
 agcaaggccg actacgagaa gcacaagggt tacgctgcg aagtgaccca ccagggcctg 600
 tctagccccg tgaccaagag cttcaaccgg ggcgagtgt 639

<210> 25

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 25

Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr

1

5

<210> 26

<211> 8

500002575ENVI_Sequences

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 26

Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr
1 5

<210> 27

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 27

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

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 28

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Tyr
1 5

<210> 29

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 29

Ile Tyr Pro Gly Asn Val Asn Thr
1 5

500002575ENVI_Sequences

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 30

Thr Arg Ser His Tyr Gly Leu Asp Trp Asn Phe Asp Val

1 5 10

<210> 31

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 31

Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly

1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 32

Ile Trp Ala Gly Gly Gly Thr

1 5

<210> 33

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 33

Ala Arg Asp Lys Gly Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Ser Met Asp
 1 5 10

<210> 34

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 34

Gly Phe Thr Phe Thr Lys Ala Trp
 1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 35

Ile Lys Asp Lys Ser Asn Ser
 1 5

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 36

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

<210> 37

<211> 8

<212> PRT

500002575ENVI_Sequences

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 37

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp
 1 5

<210> 38

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 38

Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr
 1 5

<210> 39

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 39

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 1 5 10 15

<210> 40

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 40

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Trp
 1 5

500002575ENVI_Sequences

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 41

Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr

1 5

<210> 42

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 42

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 43

Gln Asp Val Asn Thr Ala

1 5

<210> 44

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 44
Ser Ala Ser
1

<210> 45
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 45
Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 46
Gln Asn Ile Tyr Val Trp
1 5

<210> 47
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 47
Lys Ala Ser
1

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 48

Gln Gln Gly Gln Thr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 49

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 49

Glu Ser Val Glu Tyr Tyr Val Thr Ser Leu
1 5 10

<210> 50

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 50

Ala Ala Ser
1

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 51

Gln Gln Ser Arg Lys Val Pro Tyr Thr
1 5

500002575ENVI_Sequences

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 52

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Ala Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 53

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 53

Lys Val Ser

1

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 54

Gly Gln Gly Thr Gln Tyr Pro

1 5

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 55

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 56

<211> 3

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 56

Asp Ala Ser

1

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 57

Gln Gln Ser Thr Glu Asp Pro Trp Thr

1

5

<210> 58

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 58

Gln Asp Val Ser Thr Val

1

5

<210> 59

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 59

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr

1 5

<210> 60

<211> 450

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 60

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

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

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

500002575ENVI_Sequences

245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450

<210> 61

<211> 213

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 61

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 62

<211> 570

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 62

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 Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Thr Arg Leu Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Arg Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ser Phe Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Lys
 115 120 125
 Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Gly Gly Ser Leu Ser Ile Thr
 130 135 140
 Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Ser Ser Ile Asn Trp Val

500002575ENVI_Sequences

145 150 155 160
 Arg Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly
 165 170 175
 Asp Gly Arg Ile Asp Tyr Ala Asp Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile
 180 185 190
 Ser Lys Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Glu Met Thr Ser Leu
 195 200 205
 Arg Thr Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Phe
 210 215 220
 Pro Tyr Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 245 250 255
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 260 265 270
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 275 280 285
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 290 295 300
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 305 310 315 320
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 325 330 335
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 340 345 350
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 355 360 365
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 370 375 380
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 385 390 395 400
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 405 410 415
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 420 425 430
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 435 440 445
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 450 455 460
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 465 470 475 480
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 485 490 495
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 500 505 510
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 515 520 525
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly

500002575ENVI_Sequences

530 535 540
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
 545 550 555 560
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570

<210> 63

<211> 345

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 63

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

500002575ENVI_Sequences

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 260 265 270
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 275 280 285
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 305 310 315 320
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 325 330 335
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 340 345

<210> 64

<211> 1350

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 64

gaggtgcagc tgggtgaaag cggcggagga ctggtgcagc ccggcagaag cctgagactg 60
 agctgcgccg ccagcggctt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atcacctgga acagcggcca catcgactac 180
 gccgacagcg tggaaggccg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggtgtcc 300
 tacctgagca ccgccagcag cctggactac tggggccagg gcaccctggt gacagtgtcc 360
 agcgcttcca ccaagggccc cagcgtgttc cccctggccc ctacgagcaa gagcacatct 420
 ggccggcacag ccgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgagcc cgtgacagtg 480
 tcctggaact ctggcgccct gaccagcgga gtgcatacct tcctgccgt gctgcagtcc 540
 agcggcctgt acagcctgag cagcgtgttc acagtgccca gcagcagcct gggcaccag 600
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gaaggtgaa 660
 cccaagagct gcgacaagac ccacacctgt ccccccctgcc ctgcccctga actgctgggc 720
 ggaccctccg tgttctgtt cccccaaag cccaaggaca ccctgatgat cagccggacc 780
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg accctgaagt gaagttcaat 840
 tggtagtgtg acggcgtgga agtgcataac gccaaagacca agcccagaga ggaacagtac 900
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctgc accaggactg gctgaacggc 960
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgctg ccccatcga gaaaaccatc 1020
 agcaaggcca agggccagcc tagagagccc caagtctgca cctgcccc cagcagagat 1080
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgagc tgcgccgtga agggcttcta cccagcgat 1140
 atgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1200
 gtgtggaca gcgacggctc atttctctg gtgtccaagc tgacagtgga caagagccgg 1260
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccattac 1320
 acccagaagt ccctgagcct gagccccggc 1350

<210> 65

500002575ENVI_Sequences

<211> 639

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 65

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatccgg aactacctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcacac tgcagagcgg cgtgccagc 180
 agattcagcg gcagcgggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcgg tacaacagag cccctacac ctccggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa gggacagccc aaggctgccc cctcggtcac cctgttcccc 360
 ccaagcagcg aggaactgca ggccaacaag gccaccctcg tgtgcctgat cagcgacttc 420
 tacctggcg ccgtgaccgt ggcttgaag gccgatagct ctccgtgaa ggccggcgtg 480
 gaaaccacca ccccgagcaa gcagagcaac acaaaatag ccgctccag ctacctgagc 540
 ctgacccccg agcagtggaa gtccaccgg tctacagct gccaggtcac acacgagggc 600
 agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccacc gagtgcagc 639

<210> 66

<211> 1710

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 66

caggtgcagc tgcagcagag cggccctgag ctggtcaagc ctggcgccag cgtgaagatc 60
 agctgaagg ccagcggcta cagcttacc agctactgga tccactggat caagcagcgg 120
 cctggccagg gcctggaatg gatcgcatg atcgaccca gcgacggcga gacacggctg 180
 aaccagagat tccagggcag agccaccctg accgtggacg agagcaccag caccgcctac 240
 atgcagctgc ggagccccac cagcagggac agcgccgtgt actactgcac ccggctgaaa 300
 gagtacggca actacgacag ctctacttc gacgtgtggg gagccggcac cctgttcacc 360
 gtgtccagcg aagtgcagct gaaagaaagc ggccctggcc tggtgcccc tggcggcagc 420
 ctgagcatca cctgtaccgt gtccggcttc agcctgaccg acagcagcat caactgggtc 480
 cgacagcccc ctggcaaggg cctcgagtgg ctgggaatga tctggggcga cggccggatc 540
 gactacgccg acgcccgtga gtccggctg agcatcagca aggacagcag caagagccag 600
 gtgttcttgg aaatgaccag cctcgggacc gacgacaccg ccacctacta ctgcgccagg 660
 gacggctact tcccctacgc catggatttc tggggccagg gcaccagcgt gaccgtgtcc 720
 tctgttcca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ctacgagcaa gacacatct 780
 ggcggaacag ccgcccctgg ctgcctggtc aaggactact ttccgagcc cgtgaccgtg 840
 tcttgaact ctggtgccct gacaagcgga gtgcatact tccctgccgt gctgcagagc 900
 agcggcctgt actctctgag cagcgtggtc accgtgcaa gcagcagcct gggcaccag 960
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1020
 cccaagagct gcgacaagac ccacacctgt cctccctgtc ctgccctga actgtgggc 1080
 ggaccctcgg tgttctgtt cctccaaag cccaaggata ccctgatgat cagccggacc 1140

500002575ENVI_Sequences

cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg atcccgaagt gaagttcaat 1200
 tggtagctgg acggcgigga agtgcataac gccaagacca agcccagaga ggaacagtac 1260
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg acagtgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccag cccctatcga gaaaaccatc 1380
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caggtgtaca cactgcctcc atgccgggac 1440
 gagctgacca agaaccaggt gtccctgtgg tgcctcgtga agggcttcta cccctccgat 1500
 atgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc 1560
 gtgtggaca gcgacggctc attcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtccgg 1620
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgtct gtatgcacg aggcctgca caaccggtc 1680
 acccagaagt ccctgagcct gagccctggc 1710

<210> 67

<211> 1035

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 67

gacatcgtgc tgaccagag ccctgccagc ctggccgtgt ctctgggcca gagagccacc 60
 atcagctgcc gggccagcga gagcgtggac agctacggcc agagctacat gcactggtat 120
 cagcagaagg ccggccagcc cccaagctg ctgatctacc tggccagcaa cctggaaagc 180
 ggctgtcccg ccagattcag cggcagcggc agcagaaccg acttcaccct gaccatcgac 240
 cccgtgcagg ccgaggacgc cgccacctac tactgccagc agaacgccga ggacagccgg 300
 acctcggcg gaggcacaa gctggaaatc aaggcggtc ccggcagcag cggctctggc 360
 ggcgatatcc agatgacca gtccccgcc tccctgagcg tgcctgtgg cgacaccatc 420
 acctgacat gccacgccag ccagaacatc gacgtgtggc tgagctggtt ccagcagaag 480
 cctggcaaca tcctaagct gtcattctat aaggcctcca acctgcacac cggcgtgccc 540
 agcaggtttt ccggctctgg cagcggcacc ggctttacc tgacaatcag cagcctgcag 600
 cccgaggata tcgccacata ttactgtcag caggcccaca gctacccctt cacccttggc 660
 ggcggaacaa agctcgagat taaggcggc agcggaagct ccggctccgg cggacgtacg 720
 gtggccgtc cttcgtgtt catcttcct cctccgacg agcagctgaa gtccggcacc 780
 gcctccgtgg tgtgtctgt gaacaactc tacctcggg aggccaaagt gcagtggaag 840
 gtggacaacg ccctgcagtc cggcaactcc caggagtccg tcaccgagca ggactccaag 900
 gacagcacct actccctgtc ctccacctg accctgtcca aggccgacta cgagaagcac 960
 aaggtgtacg cctgtgaggt gaccaccag ggccctgtca gccctgtgac caagtcctc 1020
 aaccggggcg agtgc 1035

<210> 68

<211> 570

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 68

500002575ENVL_Sequences

Glu Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Ser
 20 25 30
 Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly Arg Ile Asp Tyr Ala Asp Ala Leu Lys
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Glu Met Thr Ser Leu Arg Thr Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Phe Pro Tyr Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu
 115 120 125
 Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly
 130 135 140
 Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly
 145 150 155 160
 Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Thr
 165 170 175
 Arg Leu Asn Gln Arg Phe Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu
 180 185 190
 Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Arg Ser Pro Thr Ser Glu Asp
 195 200 205
 Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp
 210 215 220
 Ser Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
 225 230 235 240
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
 245 250 255
 Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 260 265 270
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 275 280 285
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 290 295 300
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
 305 310 315 320
 Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 325 330 335
 Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 340 345 350
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 355 360 365
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 370 375 380

500002575ENVL_Sequences

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 385 390 395 400
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
 405 410 415
 Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
 420 425 430
 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 435 440 445
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 450 455 460
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp
 465 470 475 480
 Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe
 485 490 495
 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 500 505 510
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 515 520 525
 Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 530 535 540
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe
 545 550 555 560
 Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570

<210> 69

<211> 345

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 69

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 70

<211> 1035

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 70

gacatccaga tgaccagag ccccgccagc ctgagcgtgt ccgtgggcca taccatcacc 60
 ctgacctgcc acgccagcca gaacatcgac gtgtggctga gctggtcca gcagaagccc 120
 ggcaacatcc ccaagctgci gatctacaag gccagcaacc tgcacaccgg cgtgcccagc 180
 agattcagcg gctctggcag cggcaccggc ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag gccacagct accccttcac ctctggcgga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa gggcggcagc ggcagctccg gctctggcgg cgatatctg 360

500002575ENVI_Sequences

ctgaccagct ctcccgctc cctggccgtg tctctgggcc agagagccac catcagctgc 420
 cgggccagcg agagcgtga cagctacggc cagagctaca tgcactgga tcagcagaag 480
 gccggacagc ccctaaact gctcatctac ctggcctcca acctggaaag cggcgtgccc 540
 gccaggtttt ccggcagcgg ctccagaacc gacttcaccc tgacaatcga ccccgtagcag 600
 gccgaggacg ccgccacata ttactgtcag cagaacgccg aggacagcag aacctttggc 660
 ggcggaacaa agctcgagat taagggcggc tccggctcca gcgcatctgg cggacgtacg 720
 gtggccgctc ctccgtgtt catcttcct cctccgacg agcagctgaa gtccggcacc 780
 gcctccgtgg tgtgtctgct gaacaattc taccctcggg aggccaaggt gcagtgaag 840
 gtggacaacg cctgcagtc cggcaactcc caggagtccg tcaccgagca ggactccaag 900
 gacagcacct actccctgtc ctccaccctg acctgtcca aggccgacta cgagaagcac 960
 aaggtgtacg cctgtgaggt gaccaccag ggctgtcca gccctgtgac caagtcctc 1020
 aaccggggcg agtgc 1035

<210> 71

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 71

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

500002575ENVI_Sequences

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 72

<211> 642

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 72

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatccgg aactacctgg cctggatatc gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcacac tgcagagcgg cgtgcccagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcgg tacaacagag ccccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa gcgtacggtg gccgtcctt ccgtgttcat cttccctccc 360
tccgacgagc agctgaagtc cggcaccgcc tccgtggtgt gtctgctgaa caacttctac 420
cctcgggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagtccgg caactcccag 480
gagtcgctca ccgagcagga ctccaaggac agcacctact cctgtcctc caccctgacc 540
ctgtccaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gtgaggtgac ccaccagggc 600
ctgtccagcc ctgtgaccaa gtccttcaac cggggcgagt gc 642

<210> 73

<211> 447

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 73

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

500002575ENVI_Sequences

Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
 115 120 125
 Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys
 355 360 365
 Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

<210> 74

<211> 217

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 74

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

<210> 75

<211> 573

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 75

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 Ser Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

500002575ENVI_Sequences

Trp Ile His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Thr Arg Leu Asn Gln Arg Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Arg Ser Pro Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Thr Arg Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ser Phe Tyr Phe Asp Val
 100 105 110
 Trp Gly Ala Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val
 115 120 125
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
 130 135 140
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val
 145 150 155 160
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp
 165 170 175
 Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr
 180 185 190
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 195 200 205
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr
 210 215 220
 Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 225 230 235 240
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 245 250 255
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 260 265 270
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 275 280 285
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 290 295 300
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 325 330 335
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 340 345 350
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 355 360 365
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 370 375 380
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 385 390 395 400
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 405 410 415

500002575ENVI_Sequences

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 420 425 430
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 435 440 445
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 450 455 460
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 465 470 475 480
 Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
 485 490 495
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 500 505 510
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 515 520 525
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 530 535 540
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 545 550 555 560
 Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570

<210> 76

<211> 341

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 76

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 77

<211> 1341

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 77

gaggtgcagc tgaaggagag cggccccggc ctggtggccc ccggcggcag cctgagcatc 60
 acctgcaccg tgagcggctt cagcctgacc gacagcagca tcaactgggt gcgccagccc 120
 cccggcaagg gcctggagtg gctgggcatg atctggggcg acggccgcat cgactacgcc 180
 gacgccctga agagccgcct gagcatcagc aaggacagca gcaagagcca ggtgttctctg 240
 gagatgacca gcctgcgcac cgacgacacc gccacctact actgcgcccg cgacggctac 300
 ttccctacg ccatggactt ctggggccag ggcaccagcg tgaccgtgag cagcgccagc 360
 accaagggcc ccagcgtgtt cccctggccc ctagcagca agagcacatc tggcggcaca 420
 gccgcctgg gctgcctggt caaggactac ttcccgagc ccgtgacagt gtcctggaac 480
 tctggcgccc tgaccagcgg agtgcatacc ttccctgccg tgctgcagtc cagcggcctg 540
 tacagcctga gcagcgtgtt cacagtgcc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc 600

500002575ENVL_Sequences

tgcaacgtga accacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 660
 tgcgacaaga cccacacctg tccccctgc cctgcccctg aactgctggg cggaccctcc 720
 gtgttctgt tcccccaaa gccaaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 780
 acctgcgtgg tggtagcgt gtcccacgag gacctgaag tgaagttcaa ttgtacgtg 840
 gacggcgtgg aagtgcataa cgccaagacc aagcccagag aggaacagta caacagcacc 900
 taccgggtgg tgcctgtgt gacctgtgt caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960
 aagtgaagg tgtccaaca ggccctgcct gcccctatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
 aagggccagc ctgagagacc ccaagtctgc accctgcccc ccagcagaga tgagctgacc 1080
 aagaaccagg tgcctgtgag ctgcgccgtg aagggttct accccagcga tatgccgtg 1140
 gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccccccccc ttgtctggac 1200
 agcgacggct catttctct ggtgtccaag ctgacagtgg acaagagccg gtggcagcag 1260
 ggcaacgtgt tcagctgcag cgtgatgcac gagggcctgc acaaccatta ccccagaag 1320
 tcctgagcc tgagccccg c 1341

<210> 78

<211> 651

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 78

gacatcgtgc tgaccagag cctgccagc ctggccgtgt ctctgggcca gagagccacc 60
 atcagctgcc gggccagcga gagcgtggac agctacggcc agagctacat gcactggtat 120
 cagcagaagg cgggccagcc cccaagctg ctgatctacc tggccagcaa cctggaaagc 180
 ggcgtgcccg ccagattcag cggcagcggc agcagaaccg acttcaccct gaccatcgac 240
 cccgtgcagg ccgaggacgc cgccacctac tactgccagc agaacgccga ggacagccgg 300
 accttcggcg gaggcaccaa gctgaaatc aaggacagc ccaaggctgc cccctcggtc 360
 acctgttcc cccaagcag cgaggaactg caggccaaca aggccaccct cgtgtgcctg 420
 atcagcgact tctaccctgg cgccgtgacc gtggcctgga aggccgatag ctctcccggtg 480
 aaggccggcg tggaaccac cccccagc aagcagagca acaacaata cgccgccagc 540
 agctaccta gctgacccc cgagcagtgg aagtccacc ggtctacag ctgccaggtc 600
 acacacgagg gcagcacctg gaaaaagacc gtggcccca ccgagtgcag c 651

<210> 79

<211> 1719

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 79

caggtgcagc tgcagcagag cggccctgag ctggtcaagc ctggcgccag cgtgaagatc 60
 agctgaagg ccagcggcta cagcttcacc agctactgga tccactggat caagcagcgg 120
 cctggccagg gcctggaatg gatcgccatg atcgaccca ggcacggcga gacacggctg 180
 aaccagagat tccagggcag agccaccctg accgtggacg ayagcaccag caccgcctac 240

500002575ENVI_Sequences

atgcagctgc ggagccccac cagcgaggac agcgccgtgt actactgcac ccggctgaaa 300
 gagtacggca actacgacag ctctacttc gacgtgtgg gagccggcac cctgtgacc 360
 gtgtccagcg aagtgcagct ggtggaaagc ggcgagggcc tggtcagcc cggcagaagc 420
 ctgagactga gctgcgccgc cagcggttc acctcgacg actacgcat gcactgggtc 480
 cgacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtccgcca tcacctgga cagcgggcac 540
 atcgactacg ccgacagcgt ggaaggccgg ttaccatca gccgggaaa cgccaagaac 600
 agcctgtacc tgcagatga cagcctgcgg gccgaggata ccgccgtgta ttattgcgc 660
 aaggtgtcct acctgagcac cgccagcagc ctggactact ggggccaggg caccctctg 720
 acagtgtcct ccgttccac caagggcccc agcgtgttc ctctggccc tagcagaag 780
 agcacatctg gcggaacagc cgcctgggg tgcttggtca aggactact tcccgagccc 840
 gtgacctgt cctggaactc tgggtccctg acaagcggag tgcatacct cctgcccgtg 900
 ctgcagagca gcggcctgta ctcttgagc agcgtgtgta ccgtgccaag cagcagcctg 960
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 1020
 aaggtggaac ccaagagctg cgacaagacc cacaccgtc ctccctgtc tgccttgaa 1080
 ctgttgggcg gacctccgt gtctctgtc cctccaaag ccaaggatac cctgatgatc 1140
 agccggaccc ctgaagtgc ctgctgggtg gtggacgtgt cccagagga tcccgaagt 1200
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcataacg ccaagacaa gccagagag 1260
 gaacagtaca acagcaccta ccgggtggtg tccgtgctga cagtgtgca ccaggactg 1320
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg cctgcccagc ccctatcgag 1380
 aaaaccatca gcaaggcaa gggccagccc cgcgagcctc aggtgtacac actgcctca 1440
 tgcgggagc agctgacaa gaaccagggt tccctgtgt gctctgtaa gggcttctac 1500
 cctccgata tgcctgtgga atgggagagc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc 1560
 accctcccg tcttgagcag cgacggctca ttctctgt acagcaagct gaccgtggac 1620
 aagtccggt ggcagcagg caacgtgttc agctgtctg tgatgcagc ggcctgcac 1680
 aaccggttca ccagaagtc cctgagcctg agccctggc 1719

<210> 80

<211> 1023

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 80

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtggcga cagagtacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatccg aactacctg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgt gatctacgc gccagcacac tgcagagcgg cgtgcccagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacgtgg ccactacta ctgccagcgg tacaacagag cccctacac ctgcggccag 300
 ggcaccaagg tggaaatcaa gggcggtct ggcagctccg gcagcggcgg agacattcag 360
 atgacacagt ccccgccag cctgtccgtg tccgtggcg ataccatcac cctgacatgc 420
 cagccagcc agaacatga cgtgtggtg agctgttcc agcagaaacc tggcaacatc 480
 cctaagctgc tcattataa ggcagcaac ctgcacacag gcgtgccctc cagattctcc 540
 ggctctggct ctggcaccg ctttactctg acaatcagtt ctctgcagcc tgaggatc 600
 gccacatatt actgtcagca ggcacacagc tacccttca ccttcggagg cggcaccaag 660
 ctgcagatta agggcggaag cggctcctcc ggtccggcg gacgtacgt ggccgtcct 720
 tccgtgttca tcttccctc ctccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc ctccgtggtg 780

500002575ENVI_Sequences

tgtctgtga acaacttcta cctcgggag gccaaaggtgc agtgaaggt ggacaacgcc 840
 ctgcagtcg gcaactccca ggagtcggtc accgagcagg actccaagga cagcacctac 900
 tccctgtcct ccaccctgac cctgtccaag gccgactacg agaagcaca ggtgtacgcc 960
 tgtgaggtga cccaccaggg cctgtccagc cctgtgacca agtccttcaa ccggggcgag 1020
 tgc 1023

<210> 81

<211> 573

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 81

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

500002575ENVI_Sequences

260 265 270
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 275 280 285
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 290 295 300
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 305 310 315 320
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 325 330 335
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 340 345 350
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 355 360 365
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 370 375 380
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 385 390 395 400
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 405 410 415
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 420 425 430
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 435 440 445
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 450 455 460
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 465 470 475 480
 Cys Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val
 485 490 495
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 500 505 510
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 515 520 525
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 530 535 540
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 545 550 555 560
 Asn Arg Phe Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565 570

<210> 82

<211> 341

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 82

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Thr Ile Thr Leu Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp
 20 25 30
 Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ile Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala His Ser Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser
 100 105 110
 Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 115 120 125
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
 130 135 140
 Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 145 150 155 160
 Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
 165 170 175
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr
 195 200 205
 Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 210 215 220
 Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val Ala Ala Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 245 250 255
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 260 265 270
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 275 280 285
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 290 295 300
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 305 310 315 320
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 325 330 335
 Asn Arg Gly Glu Cys
 340

500002575ENVI_Sequences

<210> 83

<211> 1719

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 83

gaggtgcagc tgggtgaaag cggcggagga ctggtgcagc ccggcagaag cctgagactg 60
 agctgcgccc ccagcggcct caccctcgac gactacgcca tgcactgggt ccgacaggcc 120
 cctggcaagg gcttgaatg ggtgtccgcc atcacctgga acagcggcca catcgactac 180
 gccgacagcg tggaaaggcc gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caagggtgcc 300
 tacctgagca ccgccagcag cctggactac tggggccagg gcaccctggt caccgtgtcc 360
 agtcaggctc agctgcagca gagcggccct gagctggtca agcctggcgc cagcgtgaag 420
 atcagctgca aggccagcgg ctacagcttc accagctact ggatccactg gatcaagcag 480
 cggcctggcc agggcctcga gtggatcgcc atgatcgacc ccagcgcagg cgagacacgg 540
 ctgaaccaga gattccaggg cagagccacc ctgaccgtgg acgagagcac cagcaccgcc 600
 tacatgcagc tgcggagccc caccagcgag gatagcgcgg tgtattattg caccggctg 660
 aaagagtacg gcaactacga cagcttctac ttcgactgtt ggggagccgg caccctcgtg 720
 acagtgtcct ccgcttccac caagggcccc agcgtgttcc ctctggcccc tagcagcaag 780
 agcacatctg gcggaacagc cgcctgggc tgcctggtca aggactactt tcccgagccc 840
 gtgaccgtgt cctggaactc tgggtccctg acaagcggag tgcatactt ccctgccgtg 900
 ctgcagagca gcggcctgta ctctctgagc agcgtggtca ccgtgccaag cagcagcctg 960
 ggcaccaga cctacatctg caacgtgaac cacaagccct ccaacaccaa ggtggacaag 1020
 aagggtgaac ccaagagctg cgacaagacc cacacctgtc ctccctgtcc tggccctgaa 1080
 ctgctgggag gaccctccgt gttctgttc cctccaaagc ccaaggatac cctgatgac 1140
 agccggaccc ctgaagtgc ctgcgtggtg gtggacgtgt cccacgagga tcccgaagtg 1200
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcataacg ccaagaccaa gccagagag 1260
 gaacagtaca acagcaccta ccgggtggtg tccgtgctga cagtgtgca ccaggactgg 1320
 ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggt tccaacaagg ccctgccagc cctatcgag 1380
 aaaaccatca gcaaggccaa gggccagccc cgcgagcctc aggtgtacac actgcctcca 1440
 tggccggagc agctgaccaa gaaccagggt tcctgtggtt gcctcgtgaa gggcttctac 1500
 ccctccgata tcgccgtgga atgggagagc aacggccagc ccgagaacaa ctacaagacc 1560
 accctcccg tgctggacag cgacggctca ttcttctgt acagcaagct gaccgtggac 1620
 aagtcccgtt ggcagcaggg caacgtgttc agctgctctg tgatgcagca ggccctgcac 1680
 aaccggttca cccagaagtc cctgagcctg agccctggc 1719

<210> 84

<211> 1023

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 84

500002575ENVL_Sequences

gacatccaga tgaccagag ccccgccagc ctgagcgtgt ccgtgggcga taccatcacc 60
 ctgacctgcc acgccagcca gaacatcgac gtgtggctga gctgggtcca gcagaagccc 120
 ggcaaca!cc ccaagctgct gatctacaag gccagcaacc tgcacaccgg cgtgccagc 180
 agaitcagcg gctctggcag cggcaccggc ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggatatcg ccacctacta ctgccagcag gccacagct accccttcac ctgcggcgga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa gggcggcagc ggcagctccg gcagcggcgg agacattcag 360
 atgacacagt cccccagcag cctgtccgcc agcgtgggcg acagagtgc catcacctgt 420
 cgggccagcc agggcatccg gaactacctg gcctggatc agcagaaacc tggcaaggcc 480
 cctaaactgc tcatctacgc cgccagcaca ctgcagtctg gcgtgccctc cagattctcc 540
 ggaagcggct ccggcaccga ttaccctgt acaatctcat ctctgcagcc tgaggacgtg 600
 gccacatatt actgccagag atacaacaga gcccctaca ccttggcca gggcaccaag 660
 gtcgagatta agggcggatc cggctccagc ggcagcggag gacgtacggt ggccgctcct 720
 tccgtgttca tcttcctcc ctccgacgag cagctgaagt ccggcaccgc ctccgtggtg 780
 tgtctgtga acaacttcta cctcgggag gccaaaggtgc agtggaaaggt ggacaacgcc 840
 ctgcagtcgg gcaactccca ggagtcgctc accgagcagg aciccaagga cagcacctac 900
 tccctgtcct ccacctgac cctgtccaag gccgactacg agaagcaciaa ggtgtacgcc 960
 tgtgaggtga cccaccaggg cctgtccagc cctgtgacca agtcctcaa ccggggcgag 1020
 tgc 1023

<210> 85

<211> 452

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 85

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

500002575ENVI_Sequences

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
 195 200 205
 Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
 210 215 220
 Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 225 230 235 240
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 245 250 255
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 260 265 270
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 275 280 285
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 290 295 300
 Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
 305 310 315 320
 Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
 325 330 335
 Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
 340 345 350
 Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
 355 360 365
 Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
 370 375 380
 Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
 385 390 395 400
 Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
 405 410 415
 Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
 420 425 430
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 435 440 445
 Leu Ser Pro Gly
 450

<210> 86

<211> 213

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 86

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

<210> 87

<211> 568

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 87

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

500002575ENVI_Sequences

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Glu Met Thr Ser Leu Arg Thr Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Asp Gly Tyr Phe Pro Tyr Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Ser Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Leu Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 130 135 140
 Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 145 150 155 160
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile
 165 170 175
 Asp Tyr Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 180 185 190
 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 195 200 205
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser
 210 215 220
 Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
 225 230 235 240
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 245 250 255
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 260 265 270
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 275 280 285
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 290 295 300
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 305 310 315 320
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 325 330 335
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 340 345 350
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 355 360 365
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 370 375 380
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 385 390 395 400
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 405 410 415
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 420 425 430
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 435 440 445

500002575ENVI_Sequences

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 450 455 460
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu
 465 470 475 480
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 485 490 495
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 500 505 510
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 515 520 525
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 530 535 540
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 545 550 555 560
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565

<210> 88

<211> 344

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 88

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

500002575ENVI_Sequences

165 170 175
 Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr
 180 185 190
 Leu Thr Ile Asp Pro Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
 195 200 205
 Gln Gln Asn Ala Glu Asp Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
 210 215 220
 Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Val
 225 230 235 240
 Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
 245 250 255
 Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
 260 265 270
 Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 275 280 285
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
 290 295 300
 Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
 305 310 315 320
 Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
 325 330 335
 Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 340

<210> 89

<211> 1356

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 89

cagggtgcagc tgcagcagag cggccccgag ctggtgaagc ccggcgccag cgtgaagatc 60
 agctgcaagg ccagcggcta cagcttcacc agctactgga ttcactggat caagcagcgc 120
 cccggccagg gcctggagtg gatcggcattg atcgacccca gcgacggcga gaccgcctg 180
 aaccagcgct tccagggccg cgccaccctg accgtggacg agagcaccag caccgcctac 240
 atgcagctgc gcagccccac cagcaggagc agcgccgtgt actactgcac ccgcctgaag 300
 gagtacggca actacgacag cttctacttc gacgtgtggg gcgcccggcac cctggtgacc 360
 gtgagcagcg ccagcaccaa gggccccagc gtgttcccc tggcccctag cagcaagagc 420
 acatctggcg gcacagccgc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgagcccgctg 480
 acagtgtcct ggaactctgg cgccctgacc agcggagtgc atacctccc tgccgtgctg 540
 cagtccagcg gcctgtacag cctgagcagc gtggtcacag tgcccagcag cagcctgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaaccac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaag 660
 gtggaacca agagtgcga caagaccac accgttcccc cctgcctgc cctgaactg 720
 ctgggcggac cctccgtgt cctgttcccc ccaaagccca aggacacct gatgatcagc 780
 cggacccccg aagtgcctg cgtggtgtg gacgtgtccc acgaggaccc tgaagtgaag 840

500002575ENVI_Sequences

ttcaattggt acgtggacgg cgtggaagt cacaacgcca agaccaagcc cagagaggaa 900
 cagtacaaca gcacctaccg ggtggtgtcc gtgtgaccg tgctgcacca ggactggctg 960
 aacggcaaag agtacaagt caaggtgtcc aacaaggccc tgctgcccc catcgagaaa 1020
 accatcagca aggccaaggg ccagcctaga gagccccaag tctgcaccct gccccccagc 1080
 agagatgagc tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgagctgcg ccgtgaaggg cttctacccc 1140
 agcgatatcg ccgtggaatg ggagagcaac ggcagcccc agaacaacta caagaccacc 1200
 cccctgtgc tggacagcga cggctcattc ttctggtgt ccaagctgac agtggacaag 1260
 agccggtggc agcagggcaa cgtgttcagc tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac 1320
 cattacccc agaagtcct gagcctgagc cccggc 1356

<210> 90

<211> 639

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 90

gacatccaga tgaccagag ccccgccagc ctgagcgtgt ccgtgggcca taccatcacc 60
 ctgacctgcc acgccagcca gaacatcgac gtgtggctga gctggtcca gcagaagccc 120
 ggcaacatcc ccaagctgt gatcacaag gccagcaacc tgcacaccgg cgtgcccagc 180
 agattcagcg gctctggcag cggcaccggc ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggatatcg ccactacta ctgccagcag gccacagct accccttcac ctccggcgga 300
 ggcaccaagc tggaaatcaa gggacagccc aaggctgcc cctcggtcac cctgttccc 360
 ccaagctctg aggaactga ggcaacaag gccaccctcg tgtgctgat cagcgacttc 420
 taccctggcg ccgtgaccgt ggctggaag gccgatagct ctccgtgaa ggccggcggtg 480
 gaaaccacca cccccagcaa gcagagcaac acaaaatcg ccgccagcag ctacctgagc 540
 ctgacccccg agcagtggaa gtccaccgg tctacagct gccaggtcac acacgagggc 600
 agcaccgtgg aaaagaccgt ggccccacc gagtgcagc 639

<210> 91

<211> 1704

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 91

gaggtgcagc tgaagagtc cggccctgga ctggtggccc ctggcggcag cctgagcatc 60
 acctgtaccg tgtccggctt cagcctgacc gacagcagca tcaactgggt ccgacagccc 120
 cctggcaagg gcctggaatg gctgggcatg atctggggcg acggccggat cgactacgcc 180
 gacgccctga agtccgggt gagcatcagc aaggacagca gcaagagcca ggtgttctg 240
 gaaatgacca gcctgcggac cgacgacacc gccacctact actgcgccag ggacggctac 300
 ttccctacg ccatggattt ctggggccag ggcaccagcg tgaccgtgtc ctccgaagtg 360
 cagctggttg aaagcggcg aggcctgtg cagcccgga gaagcctgag actgagctgc 420
 gccgccagcg gttcacctt cgacgactac gccatgcact ggttcgcca ggctccgga 480

500002575ENVI_Sequences

aagggactcg agtgggtgtc cgccatcacc tggaacagcg gccacatcga ttacgccgat 540
agcgtggaag gccggttcac catcagccgg gacaacgcca agaacagcct gtacctgcag 600
atgaacagcc tgagagccga ggataccgcc gtgtactact gtgccaaggt gtcttacctg 660
agcaccgcca gcagcctgga ctactgggga caggaaccc tggtcaccgt gtccagcgct 720
tccaccaagg gccccagcgt gttccctctg gcccctagca gcaagagcac atctggcgga 780
acagccgccc tgggtgcct ggtcaaggac tactttcccg agcccgtagc cgtgtcctgg 840
aactctggtg ccctgacaag cggagtgcac accttccctg cgtgtctgca gagcagcggc 900
ctgtactctc tgagcagcgt gtcaccgtg ccaagcagca gcctgggcac ccagacctac 960
atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaagggtg acaagaaggt ggaacccaag 1020
agctgcgaca agaccacac ctgtctccc tgtctgccc ctgaactgct gggcggaccc 1080
tccgtgtcc tgttccctcc aaagcccaag gataccctga tgatcagccg gacccctgaa 1140
gtgacctgcg tgggtgtgga cgtgtccac gaggatccc aagtgaagtt caattgttac 1200
gtggacggcg tgaagtgc taacgccaag accaagccca gagaggaaca gtacaacagc 1260
acctaccggg tgggtgccgt gctgacagtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1320
tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg ccagccccta tcgagaaaac catcagcaag 1380
gccaaaggcc agcccgcga gcctcagggt tacacactgc ctccatgccg ggacgagctg 1440
accaagaacc aggtgtccct gtgtgcctc gtgaagggt tctaccctc cgatatcgcc 1500
gtggaatggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc tccgtgctg 1560
gacagcgacg gctcattct cctgtacagc aagctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1620
cagggcaacg tgtcagctg ctctgtgatg cagaggccc tgcacaaccg gttacccag 1680
aagtcctga gcctgagccc tggc 1704

<210> 92

<211> 1035

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 92

gacatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtggcgga cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatccgg aactacctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcacac tgcagagcgg cgtgccagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacgtgg ccacctacta ctgccagcg tacaacagag cccctacac ctfcggccag 300
ggcaccaagg tggaaatcaa gggcggtct ggcagctccg gctctggcgg cgatatcgtg 360
ctgaccaggt ctcccggcag cctggccgtg tctctgggcc agagagccac catcagctgc 420
agagccagcg agagcgtgga cagctacggc cagagctaca tgcattgga tcagcagaaa 480
gccggccagc ctctaaact gctcatctac ctggccagca acctggaatc cggcgtgccc 540
gccaggtttt ccggcagcgg cagcagaacc gatttcacac tgacaatcga ccccgtagc 600
gccgaggtg ccgccacata ttactgtcag cagaacgccc aggacagccg gacctcggc 660
ggaggacca agctcgagat taaggcgga agcggtcca gcggcagtg cgacgtacg 720
gtggccgctc ctccgtgtt catctccct cctccgacg agcagctgaa gtccggcacc 780
gcctccgtgg tgtgtctgt gaacaacttc taccctcggg aggccaaggt gcagtgaag 840
gtggacaacg cctgcagtc cggcaactcc caggagtccg tcaccgagca ggactccaag 900
gacagcacct actccctgtc ctccacctg accctgtcca aggccgacta cgagaagcac 960
aagggtgacg cctgtgaggt gaccaccag ggctgtcca gccctgtgac caagtccttc 1020

500002575ENVI_Sequences

aaccggggcg agtgc

1035

<210> 93

<211> 568

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 93

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Glu Val Gln Leu Lys Glu Ser

115 120 125

Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Gly Gly Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr

130 135 140

Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Ser Ser Ile Asn Trp Val Arg Gln

145 150 155 160

Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Met Ile Trp Gly Asp Gly

165 170 175

Arg Ile Asp Tyr Ala Asp Ala Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys

180 185 190

Asp Ser Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu Glu Met Thr Ser Leu Arg Thr

195 200 205

Asp Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Tyr Phe Pro Tyr

210 215 220

Ala Met Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala

225 230 235 240

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

245 250 255

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

260 265 270

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

275 280 285

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

500002575ENVI_Sequences

290 295 300
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 305 310 315 320
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 325 330 335
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 340 345 350
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 355 360 365
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 370 375 380
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 385 390 395 400
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
 405 410 415
 Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 420 425 430
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 435 440 445
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 450 455 460
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu
 465 470 475 480
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 485 490 495
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 500 505 510
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 515 520 525
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 530 535 540
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
 545 550 555 560
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 565

<210> 94

<211> 345

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 94

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1

5

10

15

500002575ENVI_Sequences

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Gln Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro
 35 40 45
 Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 50 55 60
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
 65 70 75 80
 Pro Val Gln Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Ala
 85 90 95
 Glu Asp Ser Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110
 Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 115 120 125
 Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
 130 135 140
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys
 145 150 155 160
 Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln
 165 170 175
 Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 180 185 190
 Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr
 195 200 205
 Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 210 215 220
 Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr
 225 230 235 240
 Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
 245 250 255
 Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
 260 265 270
 Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
 275 280 285
 Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
 305 310 315 320
 Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
 325 330 335
 Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 340 345

<210> 95

<211> 1704

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 95

gaggtgcagc tgggtgaaag cggcggagga ctggtgcagc ccggcagaag cctgagactg 60
 agctgcgccg ccagcggctt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt ccgacaggcc 120
 cctggcaagg gcctggaatg ggtgtccgcc atcacctgga acagcggcca catcgactac 180
 gccgacagcg tggaaaggcg gttcaccatc agccgggaca acgccaagaa cagcctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caaggtgtcc 300
 tacctgagca ccgccagcag cctggactac tggggccagg gcaccctggt caccgtgtcc 360
 tccgaagtgc agctgaaaga gtccggccct ggctgtgtgg cccctggcgg cagcctgagc 420
 atcacctgta ccgtgtccgg cttcagcctg accgacagca gcatcaactg ggtccgccag 480
 cctcccggaagg gactcga gtggctgggc atgatctggg gcgacggccg gatcgattac 540
 gccgatgcc tgaagtcccg gctgagcatc agcaaggaca gcagcaagag ccaggtgttc 600
 ctggaatga ccagcctgag aaccgacgac accgccacct actactgtgc ccgggacggc 660
 tacttccct acgcatgga ttctgggga cagggaacca gcgtgacctg gtccagcgt 720
 tccaccaagg gcccagcgt gttccctctg gccctagca gcaagagcac atctggcgga 780
 acagccgccc tgggtgcct ggtcaaggac tactttccg agcccgtagc cgtgtcctgg 840
 aactctggtg ccttgacaag cggagtgcac accttccctg ccgtgctgca gagcagcggc 900
 ctgtactctc tgagcagcgt ggtcaccgtg ccaagcagca gcctggggcac ccagacctac 960
 atctgcaacg tgaaccacaa gccctccaac accaagggtg acaagaaggt ggaaccaag 1020
 agctgcgaca agaccacac ctgtcctccc tgtctgccc ctgaactgct gggcggaccc 1080
 tccgtgttcc tgttccctcc aaagcccaag gataccctga tgatcagccg gaccctgaa 1140
 gtgacctgcg tgggtgtgga cgtgtccac gaggatcccg aagtgaagtt caattggtac 1200
 gtggacggcg tgaagtga taacgccaag accaagccca gagaggaaca gtacaacagc 1260
 acctaccggg tgggtccgt gctgacagtg ctgcaccagg actggctgaa cggcaaagag 1320
 tacaagtga aggtgtccaa caaggccctg ccagccccta tcgagaaaac catcagcaag 1380
 gccaaaggcc agccccgca gcctcaggtg tacacactgc ctccatgccg ggacgagctg 1440
 accaagaacc aggtgtccct gtgtgcctc gtgaagggt tctaccctc cgatatgcc 1500
 gtggaatggg agagcaacgg ccagcccag aacaactaca agaccacccc tccgtgctg 1560
 gacagcgacg gtcattctt cctgtacagc aagctgaccg tggacaagtc ccggtggcag 1620
 cagggaacg tttcagctg ctctgtgatg cagaggccc tgcacaaccg gttcaccag 1680
 aagtcctga gcctgagccc tggc 1704

<210> 96

<211> 1035

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 96

gacatcgtgc tgaccagag ccctgcagc ctggccgtgt ctctgggcca gagagccacc 60
 atcagctgcc gggccagcga gagcgtggac agctacggcc agagctacat gcactggtat 120
 cagcagaagg ccggccagcc cccaagctg ctgatctacc tggccagcaa cctggaaagc 180
 ggcgtgcccg ccagattcag cggcagcggc agcagaaccg acitcaccct gaccatcgac 240

500002575ENVI_Sequences

cccgtgcagg ccgaggacgc cgccacctac tactgccagc agaacgccga ggacagccgg 300
 accttcggcg gaggaccaa gctgaaatc aagggcggt ccggcagcag cggctctggc 360
 ggcgatatcc agatgacca gtccccagc agcctgagcg ccagcgtggg cgacagagt 420
 accatcacct gtagagccag ccagggcatc cggaactacc tggcttgga tcagcagaaa 480
 cccggaaagg cccctaaact gctcatctac gccgccagca cctgcagtc cggcgtgcca 540
 agcagattct ccggctctgg cagcggcacc gatttcacac tgacaatcag cagcctgcag 600
 cccgaggatg tggccaccta ttattgccag agatacaaca gagcccccta caccttcggc 660
 cagggcacca aggtcgagat taagggcgga agcggcagct ccggctccgg cggacgtacg 720
 gtggccgctc ctccgtgtt catcttcct cctccgacg agcagctgaa gtccggcacc 780
 gcctccgtgg tgtgtctgct gaacaacttc taccctcggg aggcgaaggt gcagtgaag 840
 gtggacaacg cctgcagtc cggcaactcc caggagtccg tcaccgagca ggactccaag 900
 gacagcacct actccctgtc ctccaccctg accctgtcca aggccgacta cgagaagcac 960
 aaggtgtacg cctgtgaggt gaccaccag ggctgtcca gccctgtgac caagtccttc 1020
 aaccggggcg agtgc 1035

<210> 97

<211> 1710

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 97

gaggtgcagc tgaaagagtc cggccctgga ctggtggccc ctggcggcag cctgagcatc 60
 acctgtaccg tgcctggctt cagcctgacc gacagcagca tcaactgggt ccgacagccc 120
 ccttggaagg gcttggatg gctgggcatg atctggggcg acggccggat cgactacgcc 180
 gacgccctga agtcccggct gagcatcagc aaggacagca gcaagagcca ggtgttctg 240
 gaaatgacca gcttcgggac cgacgacacc gccacctact actgcgccag ggacgggtac 300
 ttccctacg ccatggattt ctggggccag ggcaccagcg tgaccgtgtc cagtcaggtc 360
 cagctgcagc agagcggccc tgagctggtc aagcctggcg ccagcgtgaa gatcagctgc 420
 aaggccagcg gctacagctt caccagctac tggatccact ggaatcaagca gcggcctggc 480
 cagggcctcg agtggatcgg aatgatcgac ccagcgcagc gcgagacacg gctgaaccag 540
 agattccagg gcagagccac cctgaccgtg gacgagagca ccagcaccgc ctacatgcag 600
 ctgcggagcc ccaccagcga ggacagcgcc gtgtactact gcaccgggt gaaagaatac 660
 ggcaactacg acagcttcta ctgcagctg tggggagccg gcaccctggc caccgtgtct 720
 agcgcttcca ccaagggccc cagcgtgttc cctctggccc ctacgagcaa gagcacatct 780
 ggcggaacag ccgcctcggg ctgcctggtc aaggactact ttcccgagcc cgtgaccgtg 840
 tcttgaact ctggtgccct gacaagcgga gtgcatacct tccctgccgt gctgcagagc 900
 agcggcctgt actctctgag cagcgtggtc accgtgcca gacagcagcct gggcaccag 960
 acctacatct gcaacgtgaa ccacaagccc tccaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 1020
 cccaagagct gcgacaagac ccacacctgt cctccctgtc ctgcccctga actgctgggc 1080
 ggaccctcgg tgttctgtt cctccaaag cccaaggata cctgatgat cagccggacc 1140
 cctgaagtga cctgcgtggt ggtggacgtg tcccacgagg atcccgaagt gaagttaat 1200
 tggtagctgg acggcgtgga agtcataac gccaagacca agcccagaga ggaacagtac 1260
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg acagtgtgc accaggactg gctgaacggc 1320
 aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag gccctgccag ccctatcga gaaaaccatc 1380
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caggtgtaca cactgcctcc atgccgggac 1440

500002575ENVI_Sequences

gagctgacca agaaccaggt gtccctgtgg tgccctgtga agggcttcta cccctccgat 1500
 atcgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac caccctccc 1560
 gtgctggaca gcgacggctc attcttctg tacagcaagc tgaccgtgga caagtcccgg 1620
 tggcagcagg gcaacgtgtt cagctgctct gtgatgcacg aggcctgca caaccggtc 1680
 acccagaagt ccctgagcct gagccctggc 1710

<210> 98

<211> 4

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 98

Gly Gly Gly Gly

1

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Gly

1

5

<210> 100

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Gly Gly

1

5

<210> 101

<211> 7

<212> PRT

500002575ENVI_Sequences

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 101

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 102

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 102

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 103

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 103

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 104

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 104

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

500002575ENVI_Sequences

<210> 105

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 105

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 106

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 106

Thr Lys Gly Pro Ser
1 5

<210> 107

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 107

Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 108

Gln Pro Lys Ala Ala

1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 109

Gln Arg Ile Glu Gly

1 5

<210> 110

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 110

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

1 5

<210> 111

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 111

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser

1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 112

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 113

His Ile Asp Ser Pro Asn Lys

1 5

<210> 114

<211> 448

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 114

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val Trp Gly

100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

500002575ENVL_Sequences

130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
 210 215 220
 Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Cys Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 405 410 415
 Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 420 425 430
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 115

<211> 213

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

500002575ENVI_Sequences

<400> 115

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

<210> 116

<211> 1344

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 116

caggtgcagc tgcagcagcc tggcgccgaa ctggtgaaac ctggcgccctc cgtgaagatg 60
 agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc agctacaaca tgcactgggt caagcagacc 120
 cccggcagag gcctggaatg gatcggcgcc atctaccccg gcaacggcga cacctcctac 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccaccctg accgcccaga agagcagcag cacagcctac 240
 atgcagctgt ccagcctgac cagcgaggac agcgccgtgt actactgcgc cagaagcacc 300
 tactacggcg gcgactgcta ctcaacgtg tggggagccg gcaccaccgt gacagtgtct 360
 gctgcttga ccaagggccc atcggtgttc cctctggccc ctgacagcag aagcaccagc 420

500002575ENVI_Sequences

gaatctacag cgcgcctggg ctgcctcgtg aaggactact ttcccagacc cgtgaccgtg 480
 tcttgaact ctggcgtct gacaagcggc gtgcacacct ttccagccgt gctccagagc 540
 agcggcctgt actctctgag cagcgtcgtg acagtgccca gcagcagcct gggcaccaag 600
 acctacacct gtaacgtgga ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa gcgggtggaa 660
 tctaagtacg gccctccctg cctctctgc ccagcccctg aatttctggg cggaccctcc 720
 gtgttctgt tcccccaaa gcccaggac accctgatga tcagccggac ccccgaagtg 780
 acctgcgtgg tggtgatgt gtcccaggaa gatcccgagg tgcagttcaa ttggtacgtg 840
 gacggcgtgg aagtgcacaa cgccaagacc aagcccagag aggaacagtt caacagcacc 900
 taccgggtgg tgcctgtgt gaccgtgtg caccaggact ggctgaacgg caaagagtac 960
 aagtgaagg tgtccaacaa gggcctgccc agctccatcg agaaaacat cagcaaggcc 1020
 aaggccagc ccgcgagcc tcaagtgtat accctgccc ctgcccagga agagtacc 1080
 aagaaccagg tgcctcgtg gtgtctcgtg aaaggcttct accccagcga cattgccgtg 1140
 gaatgggaga gcaacggcca gcccgagaac aactacaaga ccaccccc tgtgtggac 1200
 agcgacggct cattcttct gtactccaag ctgaccgtgg acaagagccg gtggcaggaa 1260
 ggcaacgtgt tcagctgctc cgtgatgcac gagggcctgc acaaccacta caccagaag 1320
 tccctgtctc tgcctcggg caag 1344

<210> 117

<211> 639

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 117

cagatcgtgc tgagccagag ccctgccatc ctgagcgctt ccccaggcga gaaagtacc 60
 atgacctgca gagccagcag cagcgtgtcc tacatccact ggtccagca gaagcccggc 120
 agcagcccca agccttggat ctacgccacc agcaatctgg ccagcggagt gcctgtgcgg 180
 tttagcggct ctggcagcgg cacaagctac agcctgacca tcagccgggt ggaagccgaa 240
 gatgccgcca cctactactg ccagcagtg accagcaacc cccccacatt tggcgaggc 300
 accaagctgg aaatcaagcg tacggtggcc gctcccagcg tgttcatct cccacctagc 360
 gacgagcagc tgaagtccg cacagcctct gtcgtgtgcc tgcgaacaa cttctacccc 420
 cgcgaggcca aagtgcagt gaaggtggac aagcctctgc agagcggcaa cagccaggaa 480
 agcgtgaccg agcaggacag caaggactcc acctacagcc tgagcagcac cctgacactg 540
 agcaaggccg actacgagaa gcacaaggtg tacgcctgcg aagtgacca ccagggcctg 600
 tctagccccg tgaccaagag ctcaaccgg ggcgagtgt 639

<210> 118

<211> 1713

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 118

caggtgcagc tgcaggaatc tggccctggc ctctgaagc ctgcccagac cctgagcctg 60

500002575ENVI_Sequences

acctgtaccg tgtccggctt cagcctgagc gactacggcg tgcactgggt gcgccagcca 120
 cctggaaaag gcttggaatg gctgggctg atctgggctg gcggaggcac caactacaac 180
 cccagcctga agtccagaaa gaccatcagc aaggacacca gcaagaacca ggtgtccctg 240
 aagctgagca gctgacagc cgccgatacc gccgtgtact actgcgccag agacaagggc 300
 tacagctact actacagcat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcatcc 360
 tctcaggtgc agctggtgga atctggcggc ggagtgggtc agcctggcag aagcctgaga 420
 ctgagctgtg ccgccagcgg ctccacctc accaaggcct ggatgcactg ggtgcgccag 480
 gcccctggaa agcagctgga atgggtggcc cagatcaagg acaagagcaa cagctacgcc 540
 acctactacg ccgacagcgt gaagggccgg ttaccatca gccgggacga cagcaagaac 600
 accctgtacc tgcagatgaa cagcctgcgg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgtcgg 660
 ggctgtact atgccctgag ccccttcgat tactggggcc agggaaccct cgtgaccgtg 720
 tctagtggga ccgcttcgac caagggccca tcggtgttcc ctctggcccc ttgcagcaga 780
 agcaccagcg aatctacagc cgccctgggc tgccctgtga aggactactt tcccagagccc 840
 gtgaccgtgt cctggaactc tggcgtctg acaagcggcg tgcacacctt tccagccgtg 900
 ctccagagca gcggcctgta ctctctgagc agcgtcgtga cagtgtccag cagcagcctg 960
 ggcaccaaga cctacacctg taactgggac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag 1020
 cgggtggaat ctaagtacgg cctccctgc cctcctgcc cagccctga atttctgggc 1080
 ggacctccg tgttctgtt cccccaaag cccaaggaca ccctgatgat cagccggacc 1140
 cccgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg tcccaggaag atcccagagt gcagttcaat 1200
 tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac gccaaagacca agcccagaga ggaacagttc 1260
 aacagcacct accgggtggt gtccgtgctg accgtgctg accaggactg gctgaacggc 1320
 aaagagtaca agtgaaggt gtccaacaag ggccgtccca gctccatga gaaaaccatc 1380
 agcaaggcca agggccagcc ccgcgagcct caagtgtgta cctgcccc tagccaggaa 1440
 gagatgacca agaaccaggt gtccctgagc tgtgccgtga aaggcttcta cccagcgac 1500
 attgccgtgg aatgggagag caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct 1560
 gtgctggaca gcgacggctc attcttctg gtgtccaagc tgaccgtgga caagagccgg 1620
 tggcaggaag gcaacgtgtt cagctgtctc gtgatgcacg aggcctgca caaccactac 1680
 acccagaagt cctgtctct gtccctgggc aag 1713

<210> 119

<211> 1026

<212> ADN

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 119

gacatcgtga tgaccagac ccccctgagc ctgagcgtga cacctggaca gctgcccagc 60
 atcagctgca agagcagcca gagcctggtg cacaacaacg ccaacaccta cctgagctgg 120
 tatctgcaga agccccgcca gagccccag tccctgatct acaaggtgtc caacagattc 180
 agcggcgtgc ccgacagatt ctccggcagc ggctctggca ccgacttcac cctgaagatc 240
 agccgggtgg aagccgagga cgtgggctg tactattgtg gccagggcac ccagtacccc 300
 ttaccctttg gcagcggcac caaggtggaa atcaagggcc agcccaaggc cgcccccgac 360
 atcgtgctga cacagagccc tgctagcctg gccgtgtctc ctggacagag ggccaccatc 420
 acctgtagag ccagcgagag cgtggaatat tacgtgacca gcctgatgca gtggtatcag 480
 cagaagcccc gccagcccc caagctgctg atttccgg ccagcaacgt ggaaagcggc 540
 gtgccagcca gatttccgg cagcggtctt ggcaccgact tcaccctgac catcaacccc 600

500002575ENVI_Sequences

gtggaagcca acgacgtggc caactactac tgccagcaga gccggaaggt gccctacacc 660
 ttggccagg gcaccaagct ggaaatcaag accaagggcc ccagccgtac ggtggccgct 720
 cccagcgtgt tcatttccc acctagcgac gagcagctga agtccggcac agcctctgtc 780
 gigtgcctgc tgaacaactt ctacccccgc gaggcctaaag tgcagtggaa ggtggacaac 840
 gccctgcaga gcggcaacag ccaggaaagc gtgaccgagc aggacagcaa ggactccacc 900
 tacagcctga gcagcacctt gacactgagc aaggccgact acgagaagca caaggtgtac 960
 gcctgcgaag tgaccaccca gggcctgtct agccccgtga ccaagagctt caaccggggc 1020
 gagtgt 1026

<210> 120

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 120

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Asn

1 5

<210> 121

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 121

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr

1 5

<210> 122

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 122

Ala Arg Ser Thr Tyr Tyr Gly Gly Asp Trp Tyr Phe Asn Val

1 5 10

500002575ENVI_Sequences

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 123
Ser Ser Val Ser Tyr
1 5

<210> 124
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 124
Ala Thr Ser
1

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự Nhân tạo

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 125
Gln Gln Trp Thr Ser Asn Pro
1 5

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

<220>
<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 126

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 127

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 127

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Ala Pro
 1 5 10

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 128

Ala Asn Trp Asp Val Ala Phe Ala Tyr
 1 5

<210> 129

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 129

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala Met His
 1 5 10

<210> 130

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 130

Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp

1 5 10

<210> 131

<211> 12

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 131

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

1 5 10

<210> 132

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 132

Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp Ile His

1 5 10

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 133

Met Ile Asp Pro Ser Asp Gly Glu Thr

1 5

<210> 134

500002575ENVI_Sequences

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 134

Leu Lys Glu Tyr Gly Asn Tyr Asp Ser Phe Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 135

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 135

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Ser Ser Ile Asn

1 5 10

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 136

Met Ile Trp Gly Asp Gly Arg Ile Asp

1 5

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 137

Asp Gly Tyr Phe Pro Tyr Ala Met Asp Phe

500002575ENVI_Sequences

1 5 10

<210> 138

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Tyr Met Ala

1 5 10

<210> 139

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 139

Asp Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 140

<211> 8

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 140

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr

1 5

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

500002575ENVI_Sequences

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 141

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

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 142

Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 143

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 143

His Ala Ser Gln Asn Ile Asp Val Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 144

Gln Gln Ala His Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 145

<211> 15

500002575ENVI_Sequences

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 145

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Ser Tyr Gly Gln Ser Tyr Met His
 1 5 10 15

<210> 146

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 146

Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5

<210> 147

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 147

Gln Gln Asn Ala Glu Asp Ser Arg Thr
 1 5

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 148

Gly Gly Ser Gly Ser Ser Gly Ser Gly Gly
 1 5 10

500002575ENVI_Sequences

<210> 149

<211> 11

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 149

Gln Ser Leu Val His Asn Asn Gly Asn Thr Tyr

1 5 10

<210> 150

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 150

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 151

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

500002575ENVI_Sequences

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 151

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

<210> 152

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 152

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

<210> 153

<211> 112

500002575ENVI_Sequences

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 153

```

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

```

<210> 154

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 154

```

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

```

500002575ENVI_Sequences

<210> 155
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự Nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

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

<210> 156
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Trình tự Nhân tạo

<220>
 <223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 156
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp ile
 35 40 45
 Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

500002575ENVI_Sequences

Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 157

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 157

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

<210> 158

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 158

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

500002575ENVL_Sequences

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

<210> 159

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 159

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 Ile
 20 25 30
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
 35 40 45
 Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val 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 Thr Ser Asn Pro Pro Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 160

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 160

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 161

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 161

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

<210> 162

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 162

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 163

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 163

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

<210> 164

<211> 120

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

500002575ENVI_Sequences

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 164

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

<210> 165

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 165

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

<210> 166

500002575ENVI_Sequences

<211> 118

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 166

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

<210> 167

<211> 106

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 167

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

500002575ENVI_Sequences

100

105

<210> 168

<211> 121

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 168

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

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 169

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

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 172

<211> 118

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 172

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

<210> 173

<211> 111

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 173

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

500002575ENVI_Sequences

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

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<220>

<221> BIẾN THỂ

<222> (1)..(5)

<223> Có thể có mặt hoặc không có mặt, hoặc có mặt với số lần lặp lên đến 5 lần

<400> 174

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 175

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 175

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro

1 5

<210> 176

<211> 5

500002575ENVI_Sequences

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 176

Asp Lys Thr His Thr

1 5

<210> 177

<211> 6

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 177

Thr Lys Gly Pro Ser Arg

1 5

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 178

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự Nhân tạo

<220>

<223> Cấu trúc tổng hợp

<400> 179

Lys Ala Ser Asn Leu His Thr

1 5