



(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) 
1-0022250

(51)⁷ **A61K 39/145, C12Q 1/70, G01N 33/53,** (13) **B**
C07K 16/10, A61K 39/42, 39/00

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2014-00454 | (22) | 12.07.2012 | | |
| (86) | PCT/EP2012/063637 | 12.07.2012 | (87) | WO2013/007770 | 17.01.2013 |
| (30) | 11173953.8 | 14.07.2011 | EP | | |
| | 61/572,417 | 14.07.2011 | US | | |
| (45) | 25.11.2019 | 380 | (43) | 25.06.2014 | 315 |
| (73) | Janssen Vaccines & Prevention B.V. (NL)
Archimedesweg 4, NL-2333 CN Leiden, The Netherlands | | | | |
| (72) | KWAKS, Theodorus Hendrikus Jacobus (NL), ZUIJDGEEST, David A.T.M. (NL),
VOGELS, Ronald (NL), FRIESEN, Robert Heinz Edward (NL) | | | | |
| (74) | Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP) | | | | |
-

(54) **KHÁNG THỂ CÓ KHẢ NĂNG TRUNG HOÀ VIRUT CÚM A THUỘC NHÓM PHÁT SINH 1 VÀ NHÓM PHÁT SINH 2 VÀ VIRUT CÚM B, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến các phân tử liên kết, như là các kháng thể đơn dòng ở người, mà gắn với epitop ở vùng thân của hemagglutinin của các virus cúm thuộc nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2, cũng như các virus cúm B, và có hoạt tính trung hòa rộng chống lại các virus cúm như vậy. Sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết, các trình tự của chúng và các chế phẩm bao gồm các phân tử liên kết. Các phân tử liên kết có thể được sử dụng trong việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị các virus cúm thuộc nhóm phát sinh 1 và 2, cũng như các virus cúm B.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực được phẩm. Cụ thể là sáng chế đề cập đến các phân tử liên kết của người có khả năng trung hòa các virus cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến các phân tử liên kết có khả năng trung hòa các virus cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2, cũng như các virus cúm B. Sáng chế còn đề cập đến việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh truyền nhiễm gây ra bởi các virus cúm thuộc các nhóm phát sinh 1 và 2, và tốt hơn là cũng gây ra bởi các virus cúm B.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nhiễm virus cúm (còn được gọi là “bệnh cúm” hoặc “cúm”) là một trong số các bệnh phổ biến nhất đã biết ở người, gây ra ba triệu đến năm triệu ca bệnh nghiêm trọng và từ 250000 và 500000 ca tử vong mỗi năm trên thế giới. Bệnh cúm lây lan nhanh trong các bệnh dịch theo mùa, ảnh hưởng tới 5-15% dân số, và gánh nặng về các chi phí y tế và mất năng suất gia tăng (theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO)).

Có 3 typ virus cúm (các typ A, B và C) gây ra các bệnh truyền nhiễm ở người và động vật. Các virus typ A và typ B là các tác nhân gây ra các bệnh dịch và đại dịch cúm theo mùa quan sát được ở người.

Các virus cúm có thể được phân loại thành các typ phụ virus cúm dựa trên các biến thể trong các vùng kháng nguyên của hai gen mã hóa các glycoprotein bề mặt hemagglutinin (HA) và neuraminidaza (NA) mà cần phải có để gắn virus và giải phóng nó ra khỏi tế bào. Hiện nay, mười sáu typ phụ HA (H1-H16) và chín biến thể kháng nguyên NA (N1-N9) đã được biết đến trong virus cúm A. Các typ phụ virus cúm có thể được phân loại thêm bằng cách tham chiếu đến các nhóm phát sinh của chúng. Việc phân tích chủng loại phát sinh (Fouchier *et al.*, 2005) đã cho thấy sự phân nhánh của các HA chứa hai nhóm chính (Air, 1981): *chỉ gồm* các typ phụ H1, H2, H5 và H9 trong nhóm phát sinh 1 (ở đây còn

được gọi là “nhóm 1”) và *chỉ gồm* các typ phụ H3, H4 và H7 trong nhóm phát sinh 2 (hoặc “nhóm 2”). Chỉ có một số các typ phụ virus cúm (tức là H1N1, H1N2 và H3N2) lan truyền ở người, nhưng tất cả các tổ hợp của 16 typ phụ HA và 9 typ phụ NA đã được nhận biết ở động vật, cụ thể là ở các loại chim. Động vật nhiễm cúm thường đóng vai trò là nguồn lây nhiễm các virus cúm và các typ phụ nhất định đã được chứng minh là vượt qua ranh giới loài đến người, như là chủng virus cúm có khả năng gây bệnh cao là chủng H5N1.

Các chủng virus cúm typ B hoàn toàn chỉ gây bệnh ở người. Các biến thể kháng nguyên trong HA bên trong các chủng virus cúm typ B yếu hơn các biến thể kháng nguyên quan sát được bên trong các chủng typ A. Hai dòng khác nhau về mặt di truyền và kháng nguyên của virus cúm B đang lan truyền ở người, như đại diện bởi các dòng B/Yamagata/16/88 (còn được gọi là B/Yamagata) và B/Victoria/2/87 (B/Victoria) (Ferguson *et al.*, 2003). Mặc dù phổ bệnh gây ra bởi các virus cúm B thường nhẹ hơn phổ bệnh gây ra bởi các virus cúm A, nhưng bệnh nghiêm trọng cần nhập viện vẫn thường quan sát được ở bệnh truyền nhiễm virus cúm B.

Các phương pháp hiện nay để đối phó với các dịch cúm thường niên bao gồm tiêm vaccin thường niên, tốt hơn là tạo ra sự phòng ngừa chéo khác loại. Tuy nhiên, các virus lan truyền ở người trải qua các thay đổi kháng nguyên lâu dài mà cần có sự thích ứng hàng năm của chế phẩm vaccin cúm để đảm bảo sự phù hợp gần nhất có thể giữa các chủng vaccin cúm và các chủng virus cúm đang lan truyền. Mặc dù việc tiêm vaccin thường niên bằng các vaccin cúm là cách tốt nhất để phòng ngừa bệnh cúm, nhưng các thuốc kháng virus, như là oseltamivir (Tamiflu®) có thể có hiệu quả để phòng ngừa và điều trị bệnh nhiễm virus cúm. Tuy nhiên, số lượng của các chủng virus cúm kháng các thuốc kháng virus, như là oseltamivir đang tăng lên.

Phương pháp thay thế là phát triển các phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị dựa trên kháng thể để trung hòa các virus cúm theo mùa và đại dịch khác nhau. Đích chủ yếu của hầu hết các kháng thể trung hòa mà phòng ngừa nhiễm virus cúm là đầu hình cầu (phần HA1) của protein HA của virus mà chứa vị trí liên kết với thụ thể, nhưng mà tiếp tục tiến hóa di truyền với các thay thế axit amin ở các vị trí liên kết với kháng thể (dịch chuyển kháng nguyên).

Gần đây, các kháng thể trung hòa chéo phổ rộng nhận biết epitop trong vùng thân có tính bảo toàn của hemagglutinin của các virus cúm thuộc nhóm phát sinh 1 (bao gồm ví dụ các typ phụ virus cúm H1 và H5) đã được định danh (xem ví dụ WO2008/028946), cũng như các kháng thể trung hòa chéo nhận biết epitop có tính bảo toàn cao trong ở vùng thân của HA của các virus cúm thuộc nhóm phát sinh 2 (bao gồm ví dụ các typ phụ H3 và H7) (WO 2010/130636). Hoạt tính trung hòa của các kháng thể này chỉ giới hạn ở các virus cúm nhóm 1 hoặc nhóm 2. Ngoài ra, các kháng thể này không có khả năng liên kết với các virus cúm B và trung hòa chúng.

Hơn nữa, WO 2010/010466 bộc lộ kháng thể FI6 ở người liên kết với hemagglutinin và có khả năng liên kết với các typ phụ virus cúm nhóm 1 (bao gồm các typ phụ H1 và H5) và nhóm 2 (bao gồm các typ phụ H3 và H7) và trung hòa chúng. Kháng thể này cũng không liên kết với HA từ các virus cúm B.

Ngoài ra, US 2009/0092620 bộc lộ kháng thể ở chuột nhận biết cấu trúc kháng nguyên có mặt trong hemagglutinin của cả hai typ phụ H1 và H3 và trên hemagglutinin của các virus cúm B thuộc các nhóm B/Victoria và B/Yamagata. Các kháng thể ức chế hoạt tính ngưng kết hồng cầu của một số các chủng H3N2 chứng tỏ kháng thể này liên kết với epitop trong đầu hình cầu của HA.

Xét về tính nghiêm trọng của bệnh đường hô hấp gây ra bởi các virus cúm A và virus cúm B, cũng như ảnh hưởng lớn về mặt kinh tế của các dịch bệnh theo mùa, và nguy cơ tiếp theo dẫn đến các đại dịch, có nhu cầu ngày càng tăng về các phương pháp hữu hiệu để phòng ngừa và điều trị các bệnh gây ra bởi các typ phụ virus cúm A và B. Do đó, có nhu cầu về các phân tử liên kết, tốt hơn là các phân tử liên kết của người trung hòa phổ rộng, có khả năng trung hòa chéo các virus cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2, và tốt hơn là cũng thuộc các virus cúm B.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với các chủng virus cúm từ cả hai nhóm phát sinh 1 (bao gồm ví dụ các virus cúm chứa HA của typ phụ H1 và H5) và các chủng virus cúm từ nhóm phát sinh 2 (bao gồm ví dụ các virus cúm chứa HA của typ phụ H3 và H7). Theo phương án, các phân tử liên kết cũng có hoạt tính trung hòa

chống lại các chủng virus cúm từ cả hai nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2. Theo phương án, các phân tử liên kết còn có khả năng liên kết đặc hiệu với các chủng virus cúm B, bao gồm các chủng virus cúm B của các dòng B/Yamagata và/hoặc B/Victoria là ví dụ. Theo phương án, các phân tử liên kết còn có khả năng trung hòa các chủng virus cúm B, bao gồm các chủng virus cúm B của các dòng B/Yamagata và/hoặc B/Victoria là ví dụ. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng trung hòa *in vivo* các chủng virus cúm A và/hoặc B. Theo phương án, các phân tử liên kết liên kết với epitop được bảo toàn trong ở vùng thân của protein HA của các virus cúm A và B. Theo phương án, các phân tử liên kết không có hoạt tính ức chế quá trình ngưng kết hồng cầu (hemagglutination inhibiting - HI).

Do đó, sáng chế đề xuất các phân tử liên kết mà gắn với epitop trong ở vùng thân của protein hemagglutinin mà đều có trong các typ phụ virus cúm ở nhóm phát sinh 1 và các typ phụ virus cúm ở nhóm phát sinh 2, cũng như các typ phụ virus cúm B, và do đó đề xuất các phân tử liên kết mà phản ứng chéo giữa cả các typ phụ virus cúm A ở nhóm 1 và nhóm 2 và các virus cúm B. Sáng chế cũng đề xuất các phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất vùng liên kết của các phân tử liên kết của người.

Các phân tử liên kết và/hoặc các phân tử axit nucleic của sáng chế thích hợp để sử dụng làm chất phòng ngừa, chẩn đoán và/hoặc điều trị chung đối với các virus cúm A và các virus cúm B, thậm chí không kể đến typ phụ gây bệnh cúm.

Giả định rằng các phân tử liên kết theo sáng chế liên kết với các epitop có tính bảo toàn cao và cho đến nay chưa được biết tới mà không hoặc ít có khả năng bị di chuyển hoặc dịch chuyển kháng nguyên. Cụ thể là, epitop này đều có trong các virus cúm thuộc cả nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2, và các virus cúm B. Sáng chế cũng bao gồm việc sử dụng các phân tử liên kết của sáng chế để nhận biết và/hoặc định rõ đặc điểm các epitop này.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng các phân tử liên kết của người và/hoặc các phân tử axit nucleic của sáng chế trong việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị đối tượng đã, hoặc có nguy cơ phát triển, bệnh nhiễm virus cúm. Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng các phân tử liên kết của người và/hoặc các phân tử axit nucleic của sáng chế trong việc chẩn đoán/phát hiện các bệnh nhiễm virus cúm này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện việc phong bế sự thay đổi cấu hình của các HA H1, H5, H9, H3, và H7 bởi CR9114. (A) Mức liên kết FACS của CR9114 với các cấu hình khác nhau - tiền chất không bị cắt (HA0); pH trung tính, bị cắt (HA); pH dung hợp, bị cắt (pH dung hợp) - của rHA biểu hiện trên bề mặt của A/New Caledonia/20/1999 (H1) A/Viet Nam/1203/2004 (H5), A/Hong Kong/1073/1999 (H9), A/Wisconsin/67/2005 (H3), và A/Netherlands/219/2003 (H7). Mức liên kết được thể hiện là phần trăm liên kết với rHA không được xử lý (HA0). (B) Mức liên kết FACS của CR9114 với HA biểu hiện bề mặt nêu trên, ngoại trừ mAb CR9114 được bổ sung trước khi cho các HA bị cắt tiếp xúc với độ pH là 4,9.

Fig.2 thể hiện MAb CR9114 cạnh tranh với CR6261 và CR8020 để lần lượt liên kết với H1 và H3. Mức độ liên kết bổ sung của các mAb được chỉ ra với HA được cố định của A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) được bão hòa bằng 100 nM CR6261 hoặc CR9114 (các hình A và B), hoặc với HA được cố định của A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) được bão hòa bằng 100 nM CR8020 hoặc CR9114 (các hình C và D), được đo bằng cách sử dụng phép đo giao thoa lớp sinh học.

Fig.3 cho thấy hiệu quả phòng ngừa của CR9114 trong mô hình chuột dùng liều gây chết bằng virus cúm B (B/Florida/04/2006). A. Các đường cong sinh tồn Kaplan-Meier của chuột được điều trị qua đường tĩnh mạch bằng 15 mg/kg CR9114 hoặc đối chứng tá được lỏng vào ngày thứ -1 trước liều gây chết, sau đó là liều gây chết ở ngày thứ 0 của 25 LD B/Florida/04/2006. B. Mức thay đổi thể trọng trung bình (%) so với ngày 0. Các cột thể hiện 95% CI của giá trị trung bình. Nếu chuột bị chết/bị gây chết trong quá trình nghiên cứu, thể trọng cuối cùng ghi nhận được được chuyển sang ngày tiếp theo. C. Các điểm số lâm sàng trung vị Các cột thể hiện các khoảng tứ phân vị. Chú thích điểm số lâm sàng: 0=không có dấu hiệu lâm sàng; 1=lông xù; 2=lông xù, kém hoạt động trong quá trình xử lý; 3=lông xù, cuộn tròn, thờ nặng nhọc, kém hoạt động trong quá trình xử lý; 4=lông xù, cuộn tròn, thờ nặng nhọc, không phản ứng với các thao tác/xử lý.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa về các thuật ngữ như được sử dụng trong sáng chế được đưa ra sau đây.

Thuật ngữ “được bao gồm” hoặc “bao gồm” như được sử dụng trong bản mô tả này, được kèm theo cụm từ “nhưng không giới hạn ở”.

Thuật ngữ “phân tử liên kết” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ globulin miễn dịch nguyên vẹn bao gồm các kháng thể đơn dòng, như là dạng khảm, các kháng thể đơn dòng ở người hoặc làm cho giống như của người, hoặc vùng liên kết với kháng nguyên và/hoặc vùng biến đổi bao gồm mảnh globulin miễn dịch mà cạnh tranh với globulin miễn dịch nguyên vẹn để liên kết đặc hiệu với thành phần liên kết của globulin miễn dịch, ví dụ, HA. Bất kể cấu trúc nào, mảnh liên kết kháng nguyên cũng liên kết với cùng kháng nguyên mà được nhận biết bởi globulin miễn dịch nguyên vẹn. Mảnh liên kết kháng nguyên có thể bao gồm peptit hoặc polypeptit bao gồm trình tự axit amin của ít nhất 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, hoặc 250 gốc axit amin liên tiếp của trình tự axit amin của phân tử liên kết.

Thuật ngữ “phân tử liên kết”, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm tất cả các lớp và phân lớp globulin miễn dịch đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Tùy theo trình tự axit amin của vùng ổn định của các chuỗi nặng của chúng, các phân tử liên kết có thể được chia thành năm lớp kháng thể nguyên vẹn: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM, và một số kháng thể này có thể được chia nhỏ hơn thành các phân lớp (isotype - các lớp kháng thể), ví dụ, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4.

Các mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm, *chỉ gồm*, Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, các mảnh vùng quyết định tính bổ trợ (complementarity determining region: CDR), các kháng thể chuỗi đơn (scFv), các kháng thể chuỗi đơn hóa trị hai, các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn, các kháng thể hai thành phần, các kháng thể ba thành phần, các kháng thể bốn thành phần, các (poly)peptit mà chứa ít nhất một mảnh globulin miễn dịch mà đủ tạo ra liên kết với kháng nguyên đặc hiệu với (poly)peptit, v.v. Các mảnh này có thể được tạo ra bằng cách tổng hợp hoặc bằng cách cắt các globulin miễn dịch nguyên vẹn bằng enzym hoặc chất hóa học hoặc chúng có thể được tạo ra bằng công nghệ di truyền bằng các kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Các phương pháp sản xuất đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong các kháng thể là ví dụ: A Laboratory Manual, biên tập bởi: E. Harlow và D. Lane (1988), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, mà được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Phân tử liên kết hoặc mảnh liên kết kháng

nguyên của nó có thể có một hoặc nhiều vị trí liên kết. Nếu có hơn một vị trí liên kết, các vị trí liên kết có thể giống nhau hoặc chúng có thể khác nhau.

Phân tử liên kết có thể là phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp nhưng cũng có thể là một phần của thể liên hợp miễn dịch. Phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp nhằm để chỉ phân tử liên kết mà không được liên hợp, liên kết hoạt động hoặc nếu không thì được kết hợp về mặt vật lý hoặc chức năng với nhóm hoặc đuôi tác động, như là *chỉ gồm* chất độc, chất phóng xạ, liposom, enzym. Cần phải hiểu rằng các phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp không loại trừ các phân tử liên kết mà đã được làm ổn định, đa phân hóa, làm cho giống như của người hoặc được thao tác theo cách khác bất kỳ, mà không phải bằng cách gắn nhóm hoặc thể tác động. Theo đó, tất cả các phân tử liên kết trần và không được liên hợp được biến đổi sau dịch mã thuộc phạm vi của sáng chế, bao gồm các biến đổi được tạo ra trong môi trường tế bào sản xuất phân tử liên kết tự nhiên, bởi tế bào sản xuất phân tử liên kết tái tổ hợp, và được đưa vào bởi con người sau khi điều chế phân tử liên kết ban đầu. Tất nhiên, thuật ngữ phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp không loại trừ khả năng của phân tử liên kết để tạo ra các tổ hợp chức năng với các tế bào tác động và/hoặc các phân tử sau khi cho cơ thể sử dụng, vì một số tương tác như vậy là cần thiết để tạo ra tác dụng sinh học. Do đó, sự thiếu nhóm hoặc đuôi tác động được liên hợp được áp dụng, về định nghĩa, cho phân tử liên kết trần hoặc không được liên hợp *in vitro* chứ không phải *in vivo*.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “mẫu sinh học” bao gồm nhiều loại mẫu, bao gồm máu và các mẫu dạng lỏng có nguồn gốc sinh học khác, các mẫu mô rắn như là mẫu sinh thiết hoặc mô nuôi cấy, hoặc các tế bào được tạo ra từ đó và tế bào con của chúng. Thuật ngữ này cũng bao gồm các mẫu mà đã được thao tác theo cách bất kỳ sau khi thu được, như xử lý bằng hóa chất, làm ổn định, hòa tan hoặc làm giàu các thành phần nhất định, như là các protein hoặc các polynucleotit. Thuật ngữ này bao gồm các loại mẫu lâm sàng khác nhau thu được từ loài bất kỳ, và cũng bao gồm các tế bào trong môi trường nuôi cấy, dịch nổi tế bào và dịch tan tế bào.

Thuật ngữ “các vùng quyết định tính bổ trợ” (complementarity determining region: CDR) như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là các trình tự trong các vùng biến đổi của các phân tử liên kết, như là các globulin miễn dịch, mà thường góp phần lớn tạo ra vị trí

liên kết kháng nguyên mà hỗ trợ về hình dạng và phân phối điện tích cho epitop được nhận biết trên kháng nguyên. Các vùng CDR có thể đặc hiệu với các epitop mạch thẳng, các epitop không liên tục, hoặc các epitop cấu thành của các protein hoặc các mảnh protein, có mặt trên protein ở dạng cấu hình tự nhiên của nó, hoặc, trong một số trường hợp, có mặt trên các protein biến tính, ví dụ, bằng cách hòa tan trong SDS. Các epitop cũng có thể bao gồm các biến đổi sau dịch mã của các protein.

Thuật ngữ “mất”, như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự thay đổi về trình tự axit amin hoặc nucleotit trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc nucleotit, lần lượt không có mặt so với trình tự đối chiếu, thường là phân tử có trong tự nhiên.

Thuật ngữ “trình tự axit nucleic điều hòa quá trình biểu hiện” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các trình tự polynucleotit cần thiết để và/hoặc ảnh hưởng đến quá trình biểu hiện của trình tự mã hóa được liên kết hoạt động ở vật chủ cụ thể. Các trình tự axit nucleic điều hòa quá trình biểu hiện, như là *chỉ gồm* các trình tự khởi đầu, kết thúc, thúc đẩy, tăng cường sự phiên mã; các trình tự ức chế hoặc hoạt hóa; các tín hiệu xử lý ARN hiệu quả như là các tín hiệu ghép và polyadenyl hóa; các trình tự mà làm ổn định mRNA tế bào chất; các trình tự mà nâng cao hiệu quả dịch mã (ví dụ, các vị trí liên kết ribosom); các trình tự mà nâng cao độ ổn định của protein; và nếu cần, các trình tự mà tăng cường quá trình tiết protein, có thể là trình tự axit nucleic bất kỳ thể hiện hoạt tính ở sinh vật chủ được chọn và có thể được tạo ra từ các gen mã hóa các protein, mà tương đồng hoặc khác với sinh vật chủ. Việc nhận biết và sử dụng các trình tự điều hòa quá trình biểu hiện được biết rõ bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “biến thể chức năng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ phân tử liên kết mà bao gồm nucleotit và/hoặc trình tự axit amin mà được biến đổi một hoặc nhiều nucleotit và/hoặc các axit amin so với các trình tự nucleotit và/hoặc axit amin của phân tử liên kết đối chiếu và mà có khả năng cạnh tranh liên kết với đối tác liên kết, tức là virus cúm, bằng phân tử liên kết đối chiếu. Nói cách khác, các biến đổi về trình tự axit amin và/hoặc nucleotit của phân tử liên kết đối chiếu không ảnh hưởng đáng kể hoặc ảnh hưởng đáng kể hoặc thay đổi các đặc tính liên kết của phân tử liên kết được mã hóa bởi trình tự nucleotit hoặc chứa trình tự axit amin, tức là phân tử liên kết vẫn có khả năng nhận biết và liên kết đích của nó. Biến thể chức năng có thể có các biến đổi trình tự có tính bảo toàn bao

gồm thay thế, thêm và mất các nucleotit và axit amin. Các biến đổi này có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, như là gây đột biến định hướng vị trí và gây đột biến nhờ PCR ngẫu nhiên, và có thể bao gồm các nucleotit và các axit amin tự nhiên cũng như không tự nhiên.

Thay thế axit amin bảo toàn bao gồm các thay thế trong đó gốc axit amin được thay thế bằng gốc axit amin có cấu trúc hoặc các tính chất hóa học tương tự. Các nhóm gốc axit amin có các mạch bên tương tự đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các nhóm này bao gồm các axit amin với các mạch bên bazơ (ví dụ, lysin, arginin, histidin), các mạch bên axit (ví dụ, axit aspartic, axit aspartic), các mạch bên phân cực không mang điện (ví dụ, asparagin, glutamin, serin, threonin, tyrosin, xystein, tryptophan), các mạch bên không phân cực (ví dụ, glyxin, alanin, valin, leucin, isoleucin, prolin, phenylalanin, methionin), các mạch bên có nhánh beta (ví dụ, threonin, valin, isoleucin) và các mạch bên thơm (ví dụ, tyrosin, phenylalanin, tryptophan). Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này này cũng biết rõ rằng cũng có thể sử dụng các hệ thống phân loại khác đối với các nhóm gốc axit amin chứ không phải chỉ có hệ thống phân loại được sử dụng ở trên. Hơn nữa, biến thể có thể có các thay thế axit amin không bảo toàn, ví dụ, thay thế axit amin bằng gốc axit amin có các đặc tính về cấu trúc và hóa học khác nhau. Các biến thể nhỏ tương tự cũng có thể bao gồm mất hoặc cài thêm axit amin, hoặc cả hai. Hướng dẫn về việc xác định xem các gốc axit amin nào có thể được thay thế, được cài thêm, hoặc bị mất mà không làm mất hoạt tính miễn dịch có thể được phát hiện bằng cách sử dụng các chương trình máy tính đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đột biến trong trình tự nucleotit có thể là biến đổi duy nhất được tạo ra ở locut (đột biến điểm), như là các đột biến đồng hóa hoặc dị hóa, hoặc theo cách khác, nhiều nucleotit có thể được thêm vào, làm mất đi hoặc thay đổi ở một locut duy nhất. Ngoài ra, một hoặc nhiều biến đổi có thể được tạo ra ở nhiều locut trong trình tự nucleotit. Các đột biến có thể được tạo ra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “typ phụ virus cúm” như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến các virus cúm A dùng để chỉ các biến thể virus cúm A mà được đặc trưng bởi các tổ hợp khác nhau của các protein bề mặt virus là hemagglutinin (H) và neuramidaza (N). Theo sáng chế, các typ phụ virus cúm có thể được chỉ ra bởi số lượng H, ví dụ như là “virus cúm chứa

HA của typ phụ H1 và H3”, hoặc “virut cúm H1” “virut cúm H3”, hoặc bởi tổ hợp của số lượng H và N, ví dụ như là “typ phụ virut cúm H3N2” hoặc “H3N2”.

Thuật ngữ “typ phụ” virut cúm cụ thể bao gồm tất cả các “chủng” virut cúm đơn lẻ trong mỗi typ phụ, mà thường phát sinh do các đột biến và có các tiêu sử gây bệnh khác nhau. Các chủng như vậy cũng có thể được gọi là “các thể phân lập” khác nhau của typ phụ virut. Theo đó, như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “các chủng” và “các thể phân lập” có thể được sử dụng thay thế nhau. Danh pháp hiện nay đối với các chủng hoặc các thể phân lập virut cúm ở người bao gồm vị trí địa lý của nơi phân lập được đầu tiên, số chủng và năm phân lập, thường có mô tả kháng nguyên của HA và NA được đưa ra trong ngoặc đơn, ví dụ A/Moscow/10/00 (H3N2). Các chủng không phải ở người cũng bao gồm nguồn vật chủ trong danh pháp.

Thuật ngữ “trung hòa” như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến các phân tử liên kết của sáng chế chỉ các phân tử liên kết mà ức chế virut cúm để virut này không gây nhiễm tế bào đích bằng cách sao chép, bất kể cơ chế mà nhờ đó việc trung hòa đạt được. Do đó, việc trung hòa có thể đạt được bằng cách ví dụ như ức chế quá trình gắn hoặc bám dính của virut vào bề mặt tế bào, hoặc bằng cách ức chế quá trình dung hợp của virut và các màng tế bào sau khi gắn virut vào tế bào đích, và tương tự.

Thuật ngữ “trung hòa chéo” hoặc “sự trung hòa chéo” như được sử dụng trong bản mô tả này, liên quan đến các phân tử liên kết của sáng chế dùng để chỉ khả năng của các phân tử liên kết của sáng chế trong việc trung hòa các typ phụ khác nhau của virut cúm và/hoặc B.

Thuật ngữ “vật chủ”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nhằm để chỉ sinh vật hoặc tế bào mà vector như là vector tách dòng hoặc vector biểu hiện đã được đưa vào. Sinh vật hoặc tế bào có thể không có nhân điển hình hoặc có nhân điển hình. Tốt hơn là, các tế bào vật chủ được phân lập từ các vật chủ, ví dụ các tế bào vật chủ trong môi trường nuôi cấy. Thuật ngữ “các tế bào vật chủ” chỉ dùng để chỉ các tế bào được biến đổi để biểu hiện quá mức các phân tử liên kết của sáng chế và bao gồm các tế bào B mà ban đầu biểu hiện các phân tử liên kết này và các tế bào đã được biến đổi để biểu hiện quá mức phân tử liên kết bằng cách làm bất tử, khuếch đại, tăng cường mức biểu hiện, v.v. Cần hiểu rằng thuật ngữ vật chủ nhằm để chỉ không chỉ đối tượng sinh vật hoặc tế bào cụ thể mà cũng để chỉ đời sau

của sinh vật hoặc tế bào này. Bởi vì các biến đổi nhất định có thể xảy ra ở các thế hệ kế tiếp do đột biến hoặc tác động của môi trường nên thực tế đời sau có thể không giống với sinh vật hoặc tế bào ban đầu, song vẫn thuộc phạm vi của thuật ngữ “vật chủ” như được sử dụng trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “của người”, khi được áp dụng cho các phân tử liên kết như được định nghĩa trong bản mô tả này, dùng để chỉ các phân tử mà được tạo ra trực tiếp từ người hoặc trên cơ sở trình tự dòng mầm của người. Khi phân tử liên kết được tạo ra từ người hoặc dựa trên trình tự của người và tiếp theo được biến đổi, nó vẫn được coi là của người như được sử dụng xuyên suốt bản mô tả này. Nói cách khác, thuật ngữ của người, khi được áp dụng cho các phân tử liên kết nhằm để bao gồm các phân tử liên kết có các vùng biến đổi và vùng ổn định được tạo ra từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc dựa trên các vùng biến đổi hoặc ổn định có mặt ở người hoặc tế bào lympho của người và được biến đổi ở dạng nhất định. Do đó, các phân tử liên kết của người có thể bao gồm các gốc axit amin không được mã hóa bởi các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người, bao gồm các thay thế và/hoặc mất (ví dụ, các đột biến được tạo ra bằng cách gây đột biến ngẫu nhiên hoặc vị trí đặc hiệu *in vitro* hoặc bằng đột biến sinh dưỡng *in vivo*). “Dựa trên” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ trường hợp mà trình tự axit nucleic có thể được sao chép chính xác từ khuôn, hoặc với các đột biến nhỏ, như là bằng phương pháp PCR error-prone, hoặc bằng con đường tổng hợp bằng cách ghép khuôn một cách chính xác hoặc có các đột biến nhỏ.

Thuật ngữ “gắn”, cũng được biết là thuật ngữ “thêm”, dùng chỉ thay đổi về trình tự axit amin hoặc nucleotit dẫn đến thêm một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc nucleotit, so với trình tự ban đầu.

Thuật ngữ “được phân lập”, khi được áp dụng cho các phân tử liên kết như được xác định trong bản mô tả này, dùng để chỉ các phân tử liên kết mà hầu như không chứa các protein hoặc các polypeptit khác, cụ thể là không chứa các phân tử liên kết khác có các đặc hiệu kháng nguyên khác nhau, và hầu như cũng không chứa nguyên liệu tế bào và/hoặc các hóa chất khác. Ví dụ, khi các phân tử liên kết được tạo ra bằng con đường tái tổ hợp, chúng tốt hơn là hầu như không chứa các thành phần trong môi trường nuôi cấy, và khi các phân tử liên kết được tạo ra bằng con đường tổng hợp hóa học, chúng tốt hơn là hầu như không chứa

các tiền chất hóa học hoặc các chất hóa học khác, tức là, chúng được phân tách từ các tiền chất hóa học hoặc các chất hóa học khác mà tham gia vào quá trình tổng hợp protein. Thuật ngữ “được phân lập” khi được áp dụng cho các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết như được xác định trong bản mô tả này, nhằm để chỉ các phân tử axit nucleic trong đó các trình tự nucleotit mã hóa các phân tử liên kết không có các trình tự nucleotit khác, cụ thể là các trình tự nucleotit mã hóa các phân tử liên kết mà liên kết các thành phần liên kết khác. Hơn nữa, thuật ngữ “được phân lập” dùng để chỉ các phân tử axit nucleic mà hầu như được tách ra khỏi các thành phần tế bào khác mà đi kèm tự nhiên với phân tử axit nucleic nguyên thể trong vật chủ tự nhiên của nó, ví dụ, các ribosom, polymeraza, hoặc các trình tự bộ gen mà liên kết tự nhiên với nó. Hơn nữa, các phân tử axit nucleic “được phân lập” như là các phân tử cADN, có thể hầu như không chứa vật liệu tế bào khác, hoặc môi trường nuôi cấy khi được tạo ra bằng các kỹ thuật tái tổ hợp, hoặc hầu như không chứa các tiền chất hóa học hoặc các chất hóa học khác khi được tổng hợp bằng con đường hóa học.

Thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ chế phẩm của các phân tử kháng thể có đặc hiệu duy nhất. Kháng thể đơn dòng thể hiện đặc hiệu liên kết và ái lực duy nhất đối với epitop cụ thể. Theo đó, thuật ngữ “kháng thể đơn dòng của người” dùng để chỉ kháng thể thể hiện đặc hiệu liên kết duy nhất mà các vùng biến đổi và vùng ổn định được tạo ra từ hoặc dựa trên các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm của người hoặc được tạo ra từ các trình tự tổng hợp hoàn toàn. Phương pháp bào chế kháng thể đơn dòng không liên quan đến đặc hiệu liên kết.

Thuật ngữ “có trong tự nhiên” như được sử dụng trong bản mô tả này, như được áp dụng cho một đối tượng mà theo thực tế là đối tượng hoặc hợp chất có thể được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ, trình tự polypeptit hoặc polynucleotit mà có mặt trong sinh vật mà có thể được phân lập từ nguồn trong tự nhiên và không chủ định được biến đổi bởi con người trong phòng thí nghiệm thì có trong tự nhiên.

Thuật ngữ “phân tử axit nucleic” như được sử dụng trong sáng chế dùng để chỉ dạng polyme của các nucleotit và bao gồm cả sợi có nghĩa và sợi đối nghĩa của ARN, cADN, ADN hệ gen, và các dạng tổng hợp và các polyme hỗn hợp của chúng. Nucleotit dùng để chỉ ribonucleotit, deoxynucleotit hoặc dạng được biến đổi của một trong hai loại nucleotit này. Thuật ngữ cũng bao gồm các dạng sợi đơn và sợi kép của ADN. Ngoài ra, polynucleotit có

thể bao gồm một trong hai hoặc cả hai nucleotit có trong tự nhiên và được biến đổi liên kết với nhau bởi các liên kết nucleotit có trong tự nhiên và/hoặc không có trong tự nhiên. Các phân tử axit nucleic có thể được biến đổi bằng con đường hóa học hoặc sinh hóa hoặc có thể chứa các bazơ nucleotit không tự nhiên hoặc được dẫn xuất, như được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các biến đổi như vậy bao gồm, ví dụ, đánh dấu, metyl hóa, thay thế một hoặc nhiều nucleotit có trong tự nhiên với nucleotit tương tự, các biến đổi liên nucleotit như là các liên kết không mang điện (ví dụ, các metyl phosphonat, các phosphotrieste, các phosphoramidat, các carbamat, v.v.), các liên kết mang điện (ví dụ, các phosphorothioat, các phosphorodithioat, v.v.), các nhóm nhô ra ngoài (ví dụ, các polypeptit), các chất đan xen (ví dụ, acridin, psoralen, v.v.), các chất tạo chelat, các chất alkyl hóa, và các liên kết được biến đổi (ví dụ, các axit alpha anome nucleic, v.v.). Thuật ngữ nêu trên cũng nhằm bao gồm cấu hình topo bất kỳ, bao gồm các cấu trúc sợi đơn, sợi kép, ghép cặp một phần, ghép ba, kẹp, đường tròn và cấu hình khóa móc. Cũng được bao gồm là các phân tử tổng hợp mà bất chước các polynucleotit trong khả năng của chúng có thể liên kết với trình tự được chỉ định qua liên kết hydro và các tương tác hóa học khác. Các phân tử như vậy đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, các phân tử mà trong đó các liên kết peptit thay thế cho các liên kết phosphat trong mạch chính của phân tử. Tham chiếu đến trình tự axit nucleic bao gồm phần bổ sung của nó trừ khi được quy định cụ thể. Do đó, tham chiếu đến phân tử axit nucleic có trình tự cụ thể cần được hiểu là bao gồm sợi bổ sung của nó, với trình tự bổ sung. Sợi bổ sung cũng hữu ích đối với ví dụ như là liệu pháp đối nghĩa, các đoạn dò lai hóa và các đoạn mồi PCR.

Thuật ngữ “được liên kết hoạt động” chỉ hai hoặc nhiều hơn hai yếu tố trình tự axit nucleic mà thường được liên kết với nhau về mặt vật lý và có quan hệ về mặt chức năng với nhau. Ví dụ, gen khởi đầu được liên kết hoạt động với trình tự mã hóa, nếu gen khởi đầu có khả năng khởi đầu hoặc điều hòa quá trình phiên mã hoặc biểu hiện của trình tự mã hóa, trong trường hợp đó trình tự mã hóa cần được hiểu là “dưới sự kiểm soát của” gen khởi đầu.

Thuật ngữ “tá được được dụng” nghĩa là chất trợ bất kỳ mà được kết hợp với phân tử hoạt chất như là thuốc, chất, hoặc phân tử liên kết để bào chế dạng liệu lượng thích hợp và được chấp thuận. “Tá được được dụng” là tá được mà không độc với các tá được ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng, và tương thích với các thành phần khác của chế phẩm bao

gồm thuốc, chất hoặc phân tử liên kết. Các tá dược được dụng đã được sử dụng và được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “liên kết đặc hiệu”, như được sử dụng trong bản mô tả này, tham chiếu đến tương tác của phân tử liên kết, ví dụ như là kháng thể, và thành phần liên kết của nó, ví dụ như là kháng nguyên, nghĩa là tương tác tùy thuộc vào sự có mặt của cấu trúc cụ thể, ví dụ như là quyết định kháng nguyên hoặc epitop, trên thành phần liên kết. Nói cách khác, kháng thể ưu tiên liên kết với hoặc nhận biết thành phần liên kết thậm chí khi thành phần liên kết có mặt trong hỗn hợp của các phân tử hoặc sinh vật khác. Mức liên kết có thể thông qua các tương tác liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị hoặc sự kết hợp của cả hai. Nói cách khác, thuật ngữ “liên kết đặc hiệu” nghĩa là liên kết miễn dịch đặc hiệu với quyết định kháng nguyên hoặc epitop và không liên kết miễn dịch đặc hiệu với các quyết định kháng nguyên hoặc các epitop khác. Phân tử liên kết mà liên kết miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên có thể liên kết với các peptit hoặc các polypeptit khác có ái lực thấp hơn khi được xác định bởi, ví dụ như là, các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay - RIA), các thử nghiệm hấp phụ miễn dịch gắn enzym (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA), BIACORE, hoặc các thử nghiệm khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phân tử liên kết hoặc các mảnh của nó mà liên kết miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên có thể phản ứng chéo với các kháng nguyên liên quan, mang cùng epitop. Tốt hơn là, các phân tử liên kết hoặc các mảnh của chúng mà liên kết miễn dịch đặc hiệu với kháng nguyên không phản ứng chéo với các kháng nguyên khác.

Thuật ngữ “thay thế”, như được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự thay thế của một hoặc nhiều axit amin hoặc các nucleotit lần lượt bởi các axit amin hoặc các nucleotit khác.

Thuật ngữ “lượng điều trị hữu hiệu” dùng để chỉ lượng phân tử liên kết như được xác định trong bản mô tả này mà có hiệu quả phòng ngừa, làm thuyên giảm và/hoặc điều trị tình trạng bệnh lý do nhiễm virus cúm B. Việc làm thuyên giảm như được sử dụng trong ở đây có thể dùng để chỉ việc làm giảm các triệu chứng nhìn thấy được hoặc cảm nhận được, virus huyết, hoặc bất kỳ dấu hiệu đo được nào khác của bệnh nhiễm virus cúm.

Thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc điều trị bệnh cũng như các biện pháp phòng bệnh hoặc ngăn ngừa để chữa bệnh hoặc làm dừng hoặc ít nhất làm chậm tiến trình bệnh.

Các đối tượng cần điều trị bao gồm các đối tượng đã bị tình trạng bệnh lý do nhiễm virus cúm cũng như các đối tượng trong đó nhiễm virus cúm cần được ngăn ngừa. Các đối tượng hồi phục một phần hoặc hoàn toàn khỏi nhiễm virus cúm có thể cũng cần điều trị. Phòng ngừa bao gồm ức chế hoặc giảm sự lây lan của virus cúm hoặc ức chế hoặc giảm sự khởi phát, sự phát triển hoặc sự tiến triển của một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến nhiễm virus cúm.

Thuật ngữ “vector” dùng để chỉ phân tử axit nucleic mà phân tử axit nucleic thứ hai có thể được thêm vào đó để đưa vào vật chủ mà nó sẽ được sao chép, và trong một số trường hợp được biểu hiện. Nói cách khác, vector có khả năng vận chuyển phân tử axit nucleic đến nơi mà nó được liên kết vào đó. Vector tách dòng cũng như vector biểu hiện được bao hàm bởi thuật ngữ “vector”, như được sử dụng trong bản mô tả này. Các vector bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các plasmit, các cosmit, các nhiễm sắc thể nhân tạo ở vi khuẩn (bacterial artificial chromosome - BAC) và các nhiễm sắc thể nhân tạo ở nấm men (yeast artificial chromosome - YAC) và các vector được tạo ra từ các thể thực khuẩn hoặc các virus ở thực vật hoặc động vật (bao gồm con người). Các vector bao gồm điểm khởi đầu sao chép được nhận biết bởi vật chủ đề xuất và trong trường hợp của các vector biểu hiện, gen khởi đầu và các vùng điều hòa khác được nhận biết bởi vật chủ. Vector chứa phân tử axit nucleic thứ hai được đưa vào tế bào bằng cách biến nạp, chuyển nhiễm, hoặc bằng cách lợi dụng các cơ chế xâm nhập của virus. Một số vector có khả năng tự sao chép trong vật chủ mà chúng được đưa vào đó (ví dụ, các vector có điểm khởi đầu sao chép của vi khuẩn có thể sao chép trong vi khuẩn). Các vector khác có thể được kết hợp vào hệ gen của vật chủ khi đưa vào vật chủ, và do đó, được sao chép cùng với hệ gen của vật chủ.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế bao gồm các phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của các typ phụ virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 1 và các typ phụ virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 2. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng trung hòa các typ phụ virus cúm A thuộc cả nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2. Do đó, các phân tử liên kết của sáng chế là đơn nhất trong đó chúng có khả năng trung hòa chéo các chủng virus cúm A nhóm 1 và các chủng virus cúm A nhóm 2. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng trung hòa ít nhất một hoặc nhiều, tốt hơn là hai hoặc nhiều hơn, tốt hơn là ba hoặc nhiều hơn, tốt hơn là bốn hoặc nhiều hơn, thậm chí tốt hơn nữa là năm

hoặc nhiều hơn năm typ phụ virus cúm A nhóm 1 được chọn từ nhóm bao gồm typ phụ H1, H2, H5, H6, H8, H9 và H11, và ít nhất một hoặc nhiều, tốt hơn là hai hoặc nhiều hơn, tốt hơn là ba hoặc nhiều hơn ba typ phụ virus cúm A nhóm 2 được chọn từ nhóm bao gồm typ phụ H3, H4, H7, và H10. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin (HA) của các typ phụ virus cúm B. Theo phương án khác, các phân tử liên kết có khả năng trung hòa các virus cúm B. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng trung hòa *in vivo* các virus cúm A và/hoặc B. Các chủng virus cúm A và B có thể đều là các chủng virus cúm ở người và không phải ở người (tức là thu được từ động vật mà không phải con người, ví dụ các loài chim).

Tốt hơn là, các phân tử liên kết là các phân tử liên kết của người. Theo phương án được ưu tiên, các phân tử liên kết là các kháng thể ở người, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Theo phương án, các phân tử liên kết được tạo ra từ gen dòng mầm VH1-69. Do đó, các phân tử liên kết đều sử dụng cùng khung được mã hóa bởi dòng mầm VH1-69.

Theo phương án, tương tác liên kết của các phân tử liên kết, tốt hơn là kháng thể, và HA chỉ thông qua các trình tự biến đổi chuỗi nặng.

Theo phương án, các phân tử liên kết bao gồm chuỗi nặng CDR1 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 139, chuỗi nặng CDR2 bao gồm trình tự axit amin SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 140 hoặc SEQ ID NO: 151, và chuỗi nặng CDR3 bao gồm trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 161, và SEQ ID NO: 162. Các vùng CDR của các phân tử liên kết của sáng chế được thể hiện trong Bảng 7. Các vùng CDR theo Kabat *et al.* (1991) như được mô tả trong tài liệu Sequences of Proteins of Immunological Interest.

Các virus cúm nhiễm vào các tế bào bằng cách liên kết với các gốc axit sialic trên bề mặt tế bào của các tế bào đích, và sau đó chuyển vào các thể nội bào, bằng cách dung hợp các màng của chúng với các màng thể nội bào và giải phóng phức chất hệ gen transcriptaza vào tế bào. Cả hai quá trình liên kết với thụ thể và quá trình dung hợp màng đều thông qua HA glycoprotein. HA của virus cúm A chứa hai vùng khác biệt về cấu trúc, tức là vùng đầu hình cầu, mà chứa vị trí liên kết với thụ thể mà gây ra quá trình gắn virus vào tế bào đích, và tham gia vào hoạt tính gây ngưng kết hồng cầu của HA, và ở vùng thân, chứa peptit dung

hợp mà cần thiết để dung hợp màng giữa vỏ virus và màng thể nội bào của tế bào. Protein HA là trimer trong đó mỗi monome gồm có hai glycopolypeptit được liên kết bằng cầu nối disulfua, HA1 và HA2, mà được tạo ra trong quá trình nhiễm bằng cách phân hủy protein tiền chất (HA0). Việc phân hủy là cần thiết cho tính gây nhiễm của virus vì cần mỗi HA cho quá trình dung hợp màng, cho phép thay đổi cấu hình. Sự hoạt hóa của phân tử được môi xảy ra ở pH thấp trong các thể nội bào, từ pH 5 đến pH 6, và cần có các thay đổi đáng kể trong cấu trúc HA. Mỗi giai đoạn trong quá trình môi và sự hoạt hóa phân tử HA để nó tham gia vào quá trình dung hợp màng, thể hiện đích khác để ức chế, ví dụ bởi các kháng thể đơn dòng. Theo phương án, các phân tử liên kết có khả năng phong bế các thay đổi về cấu hình do pH gây ra trong HA liên quan đến quá trình dung hợp màng.

Các phân tử liên kết của sáng chế có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với cấu trúc dưới phân tử HA0, HA1 và/hoặc HA2 của protein HA. Chúng có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với các epitop mạch thẳng hoặc cấu trúc và/hoặc cấu hình trên cấu trúc dưới phân tử HA0, HA1 và/hoặc HA2 của protein HA. Phân tử HA có thể được tinh chế từ các virus hoặc được tạo ra bằng con đường tái tổ hợp và được phân lập tùy ý trước khi sử dụng. Nói theo cách khác, HA có thể được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào. Theo phương án, các phân tử liên kết của sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu với epitop trong vùng thân của HA. Theo phương án, các phân tử liên kết liên kết với epitop mà tiếp cận được trong cấu hình tiền dung hợp của HA.

Các phân tử liên kết của sáng chế có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với các virus cúm mà có thể sống được, sống và/hoặc gây nhiễm hoặc mà ở dạng bất hoạt/giảm động lực. Các phương pháp làm bất hoạt/giảm động lực virus, ví dụ các virus cúm đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, điều trị bằng formalin, β -propiolacton (BPL), merthiolat, và/hoặc ánh sáng cực tím.

Các phân tử liên kết của sáng chế cũng có thể có khả năng liên kết đặc hiệu với một hoặc nhiều mảnh của các virus cúm, như, *chỉ gồm*, chế phẩm chứa một hoặc nhiều protein và/hoặc các (poly)peptit, được tạo ra từ các typ phụ của các virus cúm A và/hoặc B hoặc một hoặc nhiều protein được tạo ra bằng con đường tái tổ hợp và/hoặc các polypeptit của các virus cúm A và/hoặc B. Trình tự nucleotit và/hoặc axit amin của các protein của các chủng virus cúm A và B khác nhau có thể được tìm thấy trong cơ sở dữ liệu GenBank, Cơ sở dữ

liệu trình tự virus cúm NCBI, cơ sở dữ liệu trình tự virus cúm (Influenza Sequence Database - ISD), cơ sở dữ liệu EMBL và/hoặc các cơ sở dữ liệu khác. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ tìm được các trình tự như vậy trong các cơ sở dữ liệu tương ứng.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết của sáng chế có khả năng liên kết đặc hiệu với mảnh của các protein và/hoặc các polypeptit nêu trên, trong đó mảnh này ít nhất bao gồm epitop được nhận biết bởi các phân tử liên kết của sáng chế. Thuật ngữ "epitop" như được sử dụng trong bản mô tả này, là nhóm mà có khả năng liên kết với phân tử liên kết của sáng chế bằng ái lực đủ lớn để tạo ra phức phân tử liên kết với kháng nguyên có thể phát hiện được.

Các phân tử liên kết của sáng chế có thể có hoặc không có khả năng liên kết đặc hiệu với phần ngoại bào của HA (cũng được gọi ở đây là HA hòa tan (sHA)).

Các phân tử liên kết của sáng chế có thể là các phân tử globulin miễn dịch nguyên vẹn như là các kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng hoặc các phân tử liên kết có thể là các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, Fab, F(ab'), F(ab')₂, Fv, dAb, Fd, vùng quyết định tính bổ trợ (CDR) các mảnh, các kháng thể chuỗi đơn (scFv), các kháng thể chuỗi đơn hóa trị hai, các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn, kháng thể hai thành phần, các kháng thể ba thành phần, các kháng thể bốn thành phần, và các (poly)peptit mà chứa ít nhất một mảnh của globulin miễn dịch mà đủ tạo ra liên kết kháng nguyên đặc hiệu với các chủng virus cúm hoặc mảnh của chúng. Theo phương án được ưu tiên, các phân tử liên kết của sáng chế là các kháng thể đơn dòng ở người, và/hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các phân tử liên kết cũng có thể là thể nano, thể alpha, thể ái lực, giàn vùng FN3 và các giàn khác dựa trên các vùng trong (của người) các protein lặp như Adnectin, Anticalin, Darpin, v.v. hoặc các giàn khác bao gồm các trình tự liên kết epitop.

Các phân tử liên kết của sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng không được phân lập hoặc được phân lập. Hơn nữa, các phân tử liên kết của sáng chế có thể được sử dụng đơn lẻ hoặc trong hỗn hợp bao gồm ít nhất một phân tử liên kết (hoặc biến thể hoặc mảnh của chúng) của sáng chế, và/hoặc với các phân tử liên kết khác mà gắn với virus cúm và có tác dụng ức chế virus cúm. Nói cách khác, các phân tử liên kết có thể được sử dụng kết hợp, ví

dự, được phẩm chứa hai hoặc nhiều phân tử liên kết của sáng chế, các biến thể hoặc các mảnh của chúng. Ví dụ, các phân tử liên kết có các hoạt tính khác nhau nhưng bổ trợ cho nhau có thể được kết hợp trong liệu pháp duy nhất để đạt được tác dụng phòng ngừa, điều trị hoặc chẩn đoán mong muốn, nhưng nói theo cách khác, các phân tử liên kết có các hoạt tính giống nhau cũng có thể được kết hợp trong liệu pháp duy nhất để đạt được tác dụng phòng ngừa, điều trị hoặc chẩn đoán mong muốn. Một cách tùy ý, hỗn hợp còn bao gồm ít nhất một chất điều trị khác. Tốt hơn là, chất điều trị như là, ví dụ, các chất ức chế M2 (ví dụ, amantadin, rimantadin) và/hoặc các chất ức chế neuraminidaza (ví dụ, zanamivir, oseltamivir) hữu hiệu trong phòng ngừa và/hoặc điều trị nhiễm virus cúm

Thông thường, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể liên kết với các thành phần liên kết của chúng, tức là virus cúm A thuộc nhóm 1 (như là H1N1) và virus cúm A thuộc nhóm 2 (như là H3N2), và/hoặc virus cúm B, và/hoặc các mảnh của chúng, với hằng số ái lực (trị số K_d) mà thấp hơn $0,2 \times 10^{-4}$ M, $1,0 \times 10^{-5}$ M, $1,0 \times 10^{-6}$ M, $1,0 \times 10^{-7}$ M, tốt hơn là thấp hơn $1,0 \times 10^{-8}$ M, tốt hơn nữa là thấp hơn $1,0 \times 10^{-9}$ M, tốt hơn nữa là thấp hơn $1,0 \times 10^{-10}$ M, thậm chí tốt hơn nữa là thấp hơn $1,0 \times 10^{-11}$ M, và đặc biệt là thấp hơn $1,0 \times 10^{-12}$ M. Các hằng số ái lực có thể thay đổi theo các lớp kháng thể. Ví dụ, liên kết do ái lực đối với lớp kháng thể IgM chỉ ái lực liên kết của ít nhất khoảng $1,0 \times 10^{-7}$ M. Các hằng số ái lực có thể được đo mà sử dụng cộng hưởng plasmon bề mặt, ví dụ sử dụng hệ thống BIACORE (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden).

Các phân tử liên kết của sáng chế thể hiện hoạt tính trung hòa. Hoạt tính trung hòa có thể ví dụ được đo như được mô tả ở đây. Các thử nghiệm thay thế mà đo hoạt tính trung hòa được mô tả, ví dụ trong tài liệu WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, Geneva: Tổ chức y tế Thế giới, 2005, phiên bản 2002.5.

Thông thường, các phân tử liên kết theo sáng chế có hoạt tính trung hòa là $50 \mu\text{g/ml}$ hoặc ít hơn, tốt hơn là $20 \mu\text{g/ml}$ hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là hoạt tính trung hòa là $10 \mu\text{g/ml}$ hoặc ít hơn, thậm chí tốt hơn nữa là $5 \mu\text{g/ml}$ hoặc ít hơn, như được xác định trong thử nghiệm trung hòa virus *in vitro* (virus neutralization assay - VNA) như được mô tả trong Ví dụ 6. Các phân tử liên kết theo sáng chế có thể liên kết với virus cúm hoặc mảnh của chúng ở dạng hòa tan ví dụ như là trong mẫu hoặc trong huyền phù hoặc có thể liên kết với các virus cúm hoặc các mảnh của chúng được liên kết hoặc được gắn với chất mang hoặc chất nền, ví

du, các đĩa vi chuẩn, các màng và các hạt, v.v. Các chất mang hoặc các chất nền có thể được làm bằng thủy tinh, chất dẻo (ví dụ, polystyren), các polysaccarit, ni lông, nitroxenluloza, hoặc Teflon, v.v. Bề mặt của các giá thể này có thể là rắn hoặc xốp và có hình dạng thích hợp bất kỳ. Hơn nữa, các phân tử liên kết có thể liên kết với virus cúm ở dạng được tinh chế/phân lập hoặc được tinh chế/phân lập hoặc không được tinh chế/không được phân lập.

Như được thảo luận ở trên, sáng chế đề cập đến các phân tử liên kết của người được phân lập mà có khả năng nhận biết và liên kết với epitop trong protein hemagglutinin (HA) của virus cúm trong đó các phân tử liên kết đã nêu có hoạt tính trung hòa chống lại các virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 1 và các virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 2. Do đó, theo sáng chế, đã chứng minh được rằng các phân tử liên kết của sáng chế trung hòa chéo các typ phụ virus cúm thuộc cả hai nhóm phát sinh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, dựa trên những gì đã được bộc lộ ở đây, có thể xác định xem kháng thể có thực sự phản ứng chéo với các protein HA từ các typ phụ khác nhau hay không và cũng có thể xác định xem chúng có khả năng trung hòa các virus cúm của các typ phụ khác nhau *in vitro* và/hoặc *in vivo* hay không.

Theo phương án, phân tử liên kết theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

- a) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:133, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:135,
- b) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:140, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:141,
- c) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145,
- d) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152,
- e) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152,
- f) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:161,
- g) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:162, và

h) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:141.

Theo phương án được ưu tiên, phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:145 hoặc SEQ ID NO: 152.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết của người theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

- a) phân tử liên kết có vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:133, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:135, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:136, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:137, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:138,
- b) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:140, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:141, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:144,
- c) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:146, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:174, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:147,
- d) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:150,
- e) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:153, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:154, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:155,
- f) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1

chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:150,

g) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:156, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:157, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:158,

h) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:159, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:160,

i) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:161, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:144,

j) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:151, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:162, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:163, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:164, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:165,

k) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:166, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:167, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:168,

l) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:169, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:150,

m) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:141, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 163, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:169, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:170,

n) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:171, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:164, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:172,

o) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:173, và

p) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:144.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết của người theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

a) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:146, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:174, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:147,

b) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:171, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:164, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:172,

c) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:173, và

d) phân tử liên kết bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO:144.

Theo phương án khác, phân tử liên kết theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm

- a) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 2,
- b) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 6,
- c) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 10,
- d) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 14,
- e) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 18,
- f) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 22,
- g) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 26,
- h) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 30,
- i) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 34,
- j) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 38,
- k) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 42,
- l) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 46,
- m) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 50,
- n) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 54,
- o) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 58, và
- p) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 62.

Theo phương án, phân tử liên kết theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 10, phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 54, phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 58, và phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 62.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết theo sáng chế bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ chứa trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:8, SEQ ID NO:12, SEQ ID NO:16, SEQ ID NO:20, SEQ ID NO:24, SEQ ID NO:28, SEQ ID NO:32, SEQ ID NO:36, SEQ ID NO:40, SEQ ID NO:44, SEQ ID NO:48, SEQ ID NO:52, SEQ ID NO:56, SEQ ID NO:60, và SEQ ID NO:64.

Theo phương án khác, phân tử liên kết được chọn từ nhóm bao gồm

- a) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 2 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 4,

- b) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 6 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 8,
- c) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 10 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 12,
- d) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 14 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 16,
- e) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 18 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 20,
- f) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 22 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 24,
- g) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 26 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 28,
- h) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 30 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 32,
- i) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 34 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 36,
- j) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 38 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 40,
- k) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 42 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 44,
- l) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 46 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 48,
- m) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 50 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 52,
- n) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 54 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 56,
- o) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 58 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 60, và
- p) phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 62 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 64.

Theo phương án, các phân tử liên kết của người theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm: phân tử liên kết chứa vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 10 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 12, phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 54 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 56, phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 58 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 60, và phân tử liên kết bao gồm vùng biến đổi chuỗi nặng của SEQ ID NO: 62 và vùng biến đổi chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 64.

Theo phương án được ưu tiên, các phân tử liên kết theo sáng chế dùng để sử dụng làm thuốc, và tốt hơn là dùng để sử dụng trong chẩn đoán, điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virus cúm gây ra bởi các virus cúm A và/hoặc B. Tốt hơn là, virus cúm mà gây ra bệnh nhiễm virus cúm và mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng các phân tử liên kết của sáng chế là virus cúm thuộc nhóm phát sinh 1 và/hoặc 2, và/hoặc virus cúm B. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm bao gồm ít nhất một phân tử liên kết theo sáng chế, và tá dược được dùng.

Theo phương án khác sáng chế đề cập đến việc sử dụng phân tử liên kết theo sáng chế trong việc bào chế thuốc để chẩn đoán, phòng ngừa, và/hoặc điều trị nhiễm virus cúm. Các bệnh truyền nhiễm như vậy có thể xuất hiện ở các quần thể nhỏ, nhưng cũng có thể lây lan khắp thế giới trong các dịch bệnh theo mùa hoặc, tồi tệ hơn, trong các đại dịch toàn cầu mà hàng triệu cá thể có nguy cơ mắc bệnh. Sáng chế đề cập đến các phân tử liên kết mà có thể trung hòa sự gây nhiễm của các chủng virus cúm mà gây ra các dịch bệnh theo mùa như vậy, cũng như các đại dịch tiềm tàng. Điều quan trọng là việc phòng ngừa và điều trị hiện nay có thể được đảm bảo bằng các phân tử liên kết của sáng chế liên quan đến các typ phụ virus cúm khác nhau vì đã bộc lộ rằng các phân tử liên kết của sáng chế có khả năng trung hòa chéo các typ phụ virus cúm A khác nhau thuộc cả nhóm phát sinh 1, bao gồm các typ phụ H1, H2, H5, H6, H8, H9 và H11 và nhóm phát sinh 2, bao gồm các typ phụ H3, H4, H7 và H10 cũng như các typ phụ virus cúm B.

Khía cạnh khác của sáng chế bao gồm các biến thể chức năng của các phân tử liên kết như được xác định trong bản mô tả này. Các phân tử được xem là các biến thể chức năng của phân tử liên kết theo sáng chế, nếu các biến thể có khả năng cạnh tranh để liên kết đặc hiệu với virus cúm hoặc mảnh của chúng bằng các phân tử liên kết “ban đầu” hoặc “tham

chiếu”. Nói cách khác, các phân tử được xem là các biến thể chức năng của phân tử liên kết theo sáng chế khi các biến thể chức năng vẫn có khả năng liên kết với cùng epitop hoặc chồng lên epitop của virus cúm hoặc mảnh của chúng. Với mục đích này của sáng chế, thuật ngữ “ban đầu” và “tham chiếu” sẽ được sử dụng là các từ đồng nghĩa, nghĩa là thông tin của phân tử tham chiếu hoặc phân tử ban đầu, hoặc chính phân tử vật lý có thể tạo ra cơ sở để biến đổi. Các biến thể chức năng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất mà hầu như tương tự về trình tự cấu trúc cơ sở, bao gồm các dẫn xuất mà có các biến đổi về thụ thể Fc hoặc các vùng khác liên quan đến các chức năng tác động, và/hoặc chứa các biến đổi *in vitro* hoặc *in vivo*, ví dụ như hóa học và/hoặc sinh hóa, mà không được tìm thấy trong phân tử liên kết ban đầu. Các biến đổi như vậy bao gồm, *chỉ gồm* axetyl hóa, axyl hóa, gắn cộng hóa trị của nucleotit hoặc dẫn xuất của nucleotit, gắn cộng hóa trị của lipid hoặc dẫn xuất của lipid, liên kết chéo, tạo liên kết disulfua, glycosyl hóa, hydroxyl hóa, metyl hóa, oxy hóa, pegyl hóa, xử lý phân hủy protein, phosphory hóa, và tương tự.

Nói theo cách khác, các biến thể chức năng có thể là các phân tử liên kết như được định nghĩa trong sáng chế bao gồm trình tự axit amin chứa các phần thay thế, phần thêm vào, phần xóa đi hoặc các tổ hợp của chúng của một hoặc nhiều axit amin so với trình tự các axit amin của các phân tử liên kết ban đầu. Hơn nữa, các biến thể chức năng có thể bao gồm việc cắt ngắn trình tự axit amin ở một trong hai hoặc cả hai đầu amino hoặc carboxyl. Các biến thể chức năng theo sáng chế có thể có ái lực liên kết giống nhau hoặc khác nhau, cao hơn hoặc thấp hơn so với phân tử liên kết ban đầu nhưng vẫn có khả năng liên kết với virus cúm hoặc mảnh của chúng. Ví dụ, các biến thể chức năng theo sáng chế có thể có ái lực liên kết tăng hoặc giảm với virus cúm hoặc mảnh của nó so với các phân tử liên kết ban đầu. Tốt hơn là, trình tự các axit amin của các vùng biến đổi, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các vùng khung, các vùng siêu biến, cụ thể là các vùng CDR3, được biến đổi. Nói chung, các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng bao gồm ba vùng siêu biến, bao gồm ba CDR, và các vùng có tính bảo toàn cao hơn, được gọi là các vùng khung (framework region - FR). Các vùng siêu biến bao gồm các gốc axit amin từ các CDR và các gốc axit amin từ các vùng siêu biến. Các biến thể chức năng cũng thuộc phạm vi của sáng chế có mức giống và/hoặc tương đồng về trình tự axit amin ít nhất khoảng 50% đến khoảng 99%, tốt hơn là ít nhất khoảng 60% đến khoảng 99%, tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 70% đến khoảng 99%, thậm chí tốt hơn

nữa là ít nhất khoảng 80% đến khoảng 99%, tốt nhất là ít nhất khoảng 90% đến khoảng 99%, đặc biệt tốt là ít nhất khoảng 95% đến khoảng 99%, và đặc biệt tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 97% đến khoảng 99% so với các phân tử liên kết ban đầu như được xác định trong bản mô tả này. Các thuật toán máy tính ví dụ như, *chi gồm*, Gap hoặc Bestfit đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến có thể được sử dụng để căn chỉnh hàng một cách tối ưu các trình tự axit amin để được so sánh và xác định các gốc axit amin tương tự hoặc giống nhau. Các biến thể chức năng có thể thu được bằng cách biến đổi các phân tử liên kết ban đầu hoặc các phần của chúng bằng phương pháp sinh học phân tử thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PCR error-prone, gây đột biến định hướng oligonucleotit, gây đột biến định hướng vị trí và sắp xếp lại chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ. Theo phương án, các biến thể chức năng của sáng chế có hoạt tính trung hòa chống lại các virus cúm A thuộc nhóm 1 và nhóm 2, và/hoặc các virus cúm B. Hoạt tính trung hòa có thể như nhau, hoặc cao hơn hoặc thấp hơn so với các phân tử liên kết ban đầu. Do đó, khi thuật ngữ phân tử liên kết (của người) được sử dụng, thuật ngữ này cũng bao gồm các biến thể chức năng của phân tử liên kết (của người). Các thử nghiệm để xác định phân tử liên kết biến thể có hoạt tính trung hòa hay không đã được biết rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem tài liệu WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, Geneva: Tổ chức y tế Thế giới, 2005 phiên bản 2002.5).

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm các thể liên hợp miễn dịch, *tức là*, các phân tử bao gồm ít nhất một phân tử liên kết như được xác định trong bản mô tả này và còn bao gồm ít nhất một đuôi, ví dụ, *chi gồm* nhóm/chất có thể phát hiện được. Cũng được đề cập đến trong sáng chế là các hỗn hợp của các thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế hoặc các hỗn hợp của ít nhất một thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế và phân tử khác, như là chất điều trị hoặc phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch khác. Theo phương án khác, các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế có thể bao gồm nhiều hơn một đuôi. Các đuôi này có thể giống nhau hoặc khác nhau và có thể được ghép nối/được liên hợp không cộng hóa trị với các phân tử liên kết. (Các) đuôi cũng có thể được ghép nối/được liên hợp trực tiếp với các phân tử liên kết của người thông qua liên kết cộng hóa trị. Nói theo cách khác, (các) đuôi có thể được ghép nối/được gắn các phân tử liên kết nhờ có một hoặc nhiều các hợp chất liên

kết. Các kỹ thuật để liên hợp các đuôi với các phân tử liên kết đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Các đuôi của các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế có thể là các chất điều trị, nhưng chúng cũng có thể là các nhóm/các chất có thể phát hiện được. Các đuôi thích hợp trong trị liệu và/hoặc phòng ngừa có thể là các chất độc hoặc các phân chức năng của chúng, các chất kháng sinh, các enzym, các phân tử liên kết khác mà tăng cường quá trình thực bào hoặc kích thích miễn dịch. Các thể liên hợp miễn dịch bao gồm chất có thể phát hiện được có thể được sử dụng trong chẩn đoán để, ví dụ, đánh giá xem đối tượng có bị nhiễm virus cúm hay không hoặc để điều chỉnh sự phát triển hoặc sự tiến triển của nhiễm virus cúm là một phần của quá trình xét nghiệm lâm sàng để, ví dụ, xác định hiệu quả của chế độ trị liệu đã nêu. Tuy nhiên, chúng cũng có thể được sử dụng cho các mục đích phát hiện và/hoặc phân tích và/hoặc chẩn đoán khác. Các nhóm/các chất có thể phát hiện được bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các enzym, các nhóm phụ gia, các vật liệu huỳnh quang, các vật liệu phát quang, các vật liệu phát quang sinh học, các vật liệu phóng xạ, các kim loại phát ra positron, và các ion kim loại thuận từ không có tính phóng xạ. Các đuôi được sử dụng để đánh dấu các phân tử liên kết nhằm các mục đích phát hiện và/hoặc phân tích và/hoặc chẩn đoán tùy thuộc vào các kỹ thuật và/hoặc phương pháp phát hiện/phân tích/chẩn đoán cụ thể được sử dụng ví dụ, *chỉ gồm*, nhuộm hóa mô miễn dịch đối với các mẫu (mô), phát hiện bằng bào kế dạng dòng, phát hiện bằng bào kế quét laser, các thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang, các thử nghiệm chất hấp phụ miễn dịch gắn enzym (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA), các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay - RIA), các thử nghiệm sinh học (ví dụ, các thử nghiệm thực bào), các ứng dụng thẩm tách protein, v.v. Các chất đánh dấu thích hợp cho các kỹ thuật và/hoặc các phương pháp phát hiện/phân tích/chẩn đoán đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ.

Hơn nữa, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của người của sáng chế cũng có thể được gắn với các giá thể rắn, mà đặc biệt hữu ích đối với các thử nghiệm miễn dịch *in vitro* hoặc việc tinh chế các virus cúm hoặc các mảnh của chúng. Các giá thể rắn như vậy có thể xốp hoặc không xốp, phẳng hoặc không phẳng. Các phân tử liên kết của sáng chế có thể được dung hợp với các trình tự chỉ thị, như là peptit để tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đuôi hexa-histidin, đuôi

hemagglutinin (HA), đuôi myc hoặc đuôi flag. Nói theo cách khác, kháng thể có thể được gắn kháng thể thứ hai để tạo ra kháng thể thể liên hợp khác loại. Theo khía cạnh khác, các phân tử liên kết của sáng chế có thể được liên hợp/được gắn với một hoặc nhiều kháng nguyên. Tốt hơn là, các kháng nguyên này là các kháng nguyên mà được nhận biết bởi hệ miễn dịch của đối tượng mà thể liên hợp phân tử liên kết-kháng nguyên được sử dụng cho đối tượng này. Các kháng nguyên có thể giống nhau, nhưng cũng có thể khác nhau. Các phương pháp liên hợp để gắn các kháng nguyên và các phân tử liên kết đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng các chất liên kết chéo. Các phân tử liên kết của sáng chế sẽ liên kết với HA của virus cúm và các kháng nguyên được gắn với các phân tử liên kết sẽ khởi động cuộc tấn công tế bào T mạnh mẽ trên thể liên hợp, điều này, cuối cùng dẫn đến phá hủy virus cúm.

Sau khi tạo ra các thể liên hợp miễn dịch bằng con đường hóa học bằng cách liên hợp trực tiếp hoặc gián tiếp, thông qua yếu tố liên kết chẳng hạn, các thể liên hợp miễn dịch có thể được tạo ra là các protein dung hợp bao gồm các phân tử liên kết của sáng chế và đuôi thích hợp. Các protein dung hợp có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như là, *ví dụ*, bằng con đường tái tổ hợp bằng cách tạo cấu trúc các phân tử axit nucleic bao gồm các trình tự nucleotit mã hóa các phân tử liên kết trong khung với các trình tự nucleotit mã hóa (các) đuôi thích hợp và sau đó biểu hiện các phân tử axit nucleic.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phân tử axit nucleic mã hóa ít nhất phân tử liên kết, biến thể chức năng hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế. Các phân tử axit nucleic này có thể được sử dụng làm các chất trung gian cho các mục đích tách dòng, ví dụ trong quy trình tăng cường ái lực như được mô tả ở trên. Theo phương án được ưu tiên, các phân tử axit nucleic được phân lập hoặc tinh chế.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rằng các biến thể chức năng của các phân tử axit nucleic này cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Các biến thể chức năng là các trình tự axit nucleic mà có thể được dịch mã trực tiếp, bằng cách sử dụng mã di truyền chuẩn, để tạo ra trình tự axit amin giống với trình tự axit amin được dịch mã từ các phân tử axit nucleic ban đầu.

Tốt hơn là, các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết bao gồm các vùng CDR như được mô tả ở trên. Theo phương án khác, các phân tử axit nucleic mã hóa các

phân tử liên kết chứa hai, ba, bốn, năm hoặc thậm chí cả sáu vùng CDR của các phân tử liên kết của sáng chế.

Theo phương án khác, các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết bao gồm chuỗi nặng chứa các trình tự chuỗi nặng biến đổi như được mô tả ở trên. Theo phương án khác các phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết bao gồm chuỗi nhẹ chứa các trình tự chuỗi nhẹ biến đổi như được mô tả ở trên. Các trình tự nucleotit và trình tự các axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các phân tử liên kết của sáng chế được đưa ra dưới đây.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các vector, tức là các cấu trúc axit nucleic, bao gồm một hoặc nhiều phân tử axit nucleic theo sáng chế. Các vector có thể được tạo ra từ các plasmid ví dụ, *chỉ gồm*, F, R1, RP1, Col, pBR322, TOL, Ti, v.v.; các cosmit; các thể thực khuẩn như là lambda, lambdoid, M13, Mu, P1, P22, Q β , T-chẩn, T-lẻ, T2, T4, T7, v.v.; các virus thực vật. Các vector có thể được sử dụng để tách dòng và/hoặc để biểu hiện các phân tử liên kết của sáng chế và thậm chí có thể được sử dụng cho liệu pháp gen. Các vector bao gồm một hoặc nhiều phân tử axit nucleic theo sáng chế được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều phân tử axit nucleic điều hòa quá trình biểu hiện cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Việc chọn vector phụ thuộc vào các quá trình tái tổ hợp tiếp theo và vật chủ được sử dụng. Việc đưa các vector vào các tế bào vật chủ có thể bị ảnh hưởng bởi, *chỉ gồm*, chuyển nhiễm canxi phosphat, gây nhiễm virus, chuyển nhiễm qua DEAE-dextran, chuyển nhiễm lipofectamin hoặc điện di. Các vector có thể tự sao chép hoặc có thể sao chép cùng với nhiễm sắc thể mà nó được hợp nhất vào. Tốt hơn là, các vector chứa một hoặc nhiều chỉ thị chọn lọc. Việc chọn các chỉ thị có thể tùy thuộc vào các tế bào vật chủ được chọn, mặc dù điều này không mang tính quyết định với sáng chế như được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Chúng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, kanamycin, neomycin, puromycin, hygromycin, zeoxin, gen tumidin kinaza từ virus Herpes đơn giản (thymidine kinase gene from Herpes simplex virus: HSV-TK), gen dihydrofolat reductaza từ chuột (dhfr). Các vector bao gồm một hoặc nhiều phân tử axit nucleic mã hóa các phân tử liên kết của người như được mô tả ở trên được liên kết hoạt động với một hoặc nhiều phân tử axit nucleic mã hóa các protein hoặc các peptit mà có thể được sử dụng để phân lập các phân tử liên kết của người thuộc phạm vi của sáng chế. Các protein hoặc các peptit này bao

gồm, nhưng không giới hạn ở, glutathion-S-transferaza, protein liên kết với maltoza, polyhistidin liên kết với kim loại, protein phát huỳnh quang xanh, luxiferaza và beta-galactosidaza.

Các vật chủ chứa một hoặc nhiều bản sao của các vectơ được đề cập ở trên là đối tượng khác của sáng chế. Tốt hơn là, các vật chủ là các tế bào vật chủ. Các tế bào vật chủ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tế bào có nguồn gốc động vật có vú, thực vật, côn trùng, nấm hoặc vi khuẩn. Các tế bào vi khuẩn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các tế bào từ vi khuẩn Gram dương hoặc vi khuẩn Gram âm như là một số loài thuộc giống *Escherichia*, như là *E. coli*, và *Pseudomonas*. Trong nhóm các tế bào nấm, tốt hơn là các tế bào nấm men được sử dụng. Việc biểu hiện ở nấm men có thể đạt được bằng cách sử dụng các chủng nấm men ví dụ, *chỉ gồm*, *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* và *Hansenula polymorpha*. Hơn nữa, các tế bào côn trùng như là các tế bào từ *Drosophila* và Sf9 có thể được sử dụng làm các tế bào vật chủ. Ngoài ra, các tế bào vật chủ có thể là các tế bào thực vật, ví dụ, *chỉ gồm*, các tế bào từ cây trồng nông nghiệp như là cây trồng lâm nghiệp, hoặc các tế bào từ các cây trồng cung cấp lương thực và các nguyên liệu thô như là các cây ngũ cốc, hoặc các cây thuốc, hoặc các tế bào từ cây cảnh, hoặc các tế bào từ cây hoa thân củ. Các cây trồng chuyển đổi (chuyển gen) hoặc các tế bào thực vật được tạo ra bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, chuyển gen qua *Agrobacterium*, biến nạp đĩa lá, biến nạp tế bào nguyên sinh bằng cách chuyển ADN nhờ polyetylen glycol, điện di, dùng sóng siêu âm, vi tiêm hoặc chuyển gen bằng súng bắn gen. Ngoài ra, hệ biểu hiện thích hợp có thể là hệ baculovirus. Các hệ biểu hiện bằng cách sử dụng các tế bào động vật có vú, như là tế bào trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary: CHO), các tế bào COS, các tế bào BHK, các tế bào NSO hoặc các tế bào hắc tố Bowes được ưu tiên trong sáng chế. Các tế bào động vật có vú cung cấp các protein được biểu hiện với các biến đổi sau dịch mã hầu như tương tự với các phân tử tự nhiên có nguồn gốc động vật có vú. Bởi vì sáng chế đề cập đến các phân tử mà có thể đã được sử dụng cho con người, nên hệ biểu hiện ở người hoàn toàn đặc biệt được ưu tiên. Do đó, thậm chí tốt hơn nữa là, các tế bào vật chủ là các tế bào ở người. Các ví dụ của các tế bào của người. Các ví dụ về các tế bào ở người, *chỉ gồm*, các tế bào HeLa, 911, AT1080, A549, 293 và HEK293T. Theo các phương án được ưu tiên, các tế bào sản xuất của người bao gồm ít nhất phần chức năng của trình tự axit nucleic mã hóa vùng adenovirus

E1 ở dạng biểu hiện được. Theo các phương án được ưu tiên hơn, các tế bào vật chủ đã nêu được tạo ra từ võng mạc của người và được làm bất tử bằng các axit nucleic bao gồm các trình tự adenoviral E1, như là các tế bào 911 hoặc dòng tế bào được lưu giữ tại Ngân hàng chủng giống Châu Âu (European Collection of Cell Cultures - ECACC), CAMR, Salisbury, Wiltshire SP4 OJG, Vương quốc Anh ngày 29 tháng 2 năm 1996 với số hiệu lưu giữ 96022940 và được bán với nhãn hiệu PER.C6® (PER.C6 là nhãn hiệu đã được bảo hộ đăng ký của Crucell Holland B.V.). Nhằm mục đích của sáng chế, “các tế bào PER.C6” dùng để chỉ các tế bào được lưu giữ với số hiệu 96022940 hoặc các tế bào nguyên thủy, đi qua xuôi hoặc ngược cũng như các tế bào hậu duệ từ tế bào nguyên thủy của các tế bào được lưu giữ cũng như các dẫn xuất bất kỳ của chúng. Việc sản xuất các protein tái tổ hợp trong các tế bào vật chủ có thể được thực hiện theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Việc sử dụng các tế bào được bán với nhãn hiệu PER.C6® làm nguyên liệu để sản xuất các protein liên quan được mô tả trong WO 00/63403 của mà được kết hợp toàn bộ trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo phương án khác, các phân tử liên kết của sáng chế cũng có thể được tạo ra trong động vật có vú chuyển gen không phải người, *chỉ gồm*, thỏ, dê hoặc bò, và được tiết vào sữa của chúng chẳng hạn.

Theo phương án khác nữa, các phân tử liên kết theo sáng chế có thể được tạo ra bởi động vật có vú chuyển gen không phải người, ví dụ như là chuột hoặc thỏ chuyển gen mà biểu hiện các gen globulin miễn dịch của người. Tốt hơn là, động vật có vú chuyển gen không phải người có hệ gen bao gồm gen chuyển chuỗi nặng của người và gen chuyển chuỗi nhẹ của người mã hóa tất cả hoặc một phần các phân tử liên kết của người như được mô tả ở trên. Động vật có vú chuyển gen không phải người có thể được gây miễn dịch bằng chế phẩm được tinh chế hoặc làm giàu chứa virus cúm hoặc mảnh của chúng. Phác đồ gây miễn dịch cho động vật có vú không phải người đã được thiết lập rõ ràng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem tài liệu *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, biên tập bởi: E. Harlow, D. Lane (1998), Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York và *Current Protocols in Immunology*, biên tập bởi: J.E. Coligan, A.M. Kruisbeek, D.H. Margulies, E.M. Shevach, W. Strober (2001), John Wiley & Sons Inc., New York, các tài liệu được kết hợp trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Các phác đồ gây miễn dịch thường bao gồm nhiều

lần gây miễn dịch, có hoặc không có chất hỗ trợ như là chất hỗ trợ Freund đầy đủ và chất hỗ trợ Freund không đầy đủ, nhưng cũng có thể bao gồm việc gây miễn dịch bằng ADN trần. Theo phương án khác, các phân tử liên kết của người được tạo ra bởi các tế bào B, tương bào và/hoặc các tế bào ghi nhớ được tạo ra từ động vật chuyển gen. Theo phương án khác nữa, các phân tử liên kết của người được tạo ra bởi tế bào lai, mà được điều chế bằng cách dung hợp các tế bào B thu được từ động vật có vú chuyển gen không phải người được mô tả ở trên sang các tế bào được làm bất tử. Các tế bào B, tương bào và tế bào lai như có thể thu được từ động vật có vú chuyển gen không phải người được mô tả ở trên và các phân tử liên kết của người như có thể thu được từ động vật có vú chuyển gen không phải người, các tế bào B, tương bào và/hoặc các tế bào ghi nhớ và tế bào lai như được mô tả ở trên cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các chế phẩm bao gồm ít nhất phân tử liên kết, tốt hơn là kháng thể đơn dòng của người, theo sáng chế, ít nhất biến thể chức năng của chúng, ít nhất thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế và/hoặc dạng kết hợp của chúng. Ngoài ra, các chế phẩm có thể bao gồm, *chỉ gồm*, các phân tử làm ổn định, như là albumin hoặc polyetylen glycol, hoặc các muối. Tốt hơn là, các muối được sử dụng là các muối mà giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của các phân tử liên kết và không tạo ra các tác động độc hại không mong muốn. Nếu cần, các phân tử liên kết của người của sáng chế có thể được phủ trong hoặc trên vật liệu để bảo vệ chúng khỏi tác động của các axit hoặc các điều kiện tự nhiên hoặc không tự nhiên khác mà có thể làm bất hoạt các phân tử liên kết.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất các chế phẩm bao gồm ít nhất phân tử axit nucleic như được định nghĩa trong sáng chế. Các chế phẩm có thể bao gồm các dung dịch trong nước như là các dung dịch trong nước chứa các muối (*ví dụ*, NaCl hoặc các muối như được mô tả ở trên), các chất tẩy rửa (*ví dụ*, SDS) và/hoặc các thành phần thích hợp khác.

Hơn nữa, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm ít nhất phân tử liên kết như là kháng thể đơn dòng của người của sáng chế (hoặc mảnh chức năng hoặc biến thể của chúng), ít nhất thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế, ít nhất chế phẩm theo sáng chế, hoặc các dạng kết hợp của chúng. Dược phẩm theo sáng chế còn bao gồm ít nhất một tá dược được dụng. Các tá dược được dụng cũng được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một chất điều trị

khác. Các chất thích hợp cũng được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này này biết rõ.

Theo phương án được ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế bao gồm ít nhất một phân tử liên kết bổ sung, *tức là* dược phẩm có thể là hỗn hợp của các phân tử liên kết. Dược phẩm có thể bao gồm ít nhất hai phân tử liên kết theo sáng chế, hoặc ít nhất một phân tử liên kết theo sáng chế và ít nhất một phân tử liên kết virus cúm và/hoặc phân tử trung hòa khác, như là kháng thể trực tiếp kháng protein HA khác hoặc các cấu trúc kháng nguyên khác có mặt trên các virus cúm, như là M2. Theo phương án khác nữa, phân tử liên kết bổ sung có thể được phối chế để sử dụng riêng rẽ hoặc đồng thời theo thứ tự.

Theo phương án, dược phẩm có thể chứa hai hoặc nhiều phân tử liên kết mà có hoạt tính trung hòa chống lại các virus cúm A và/hoặc các virus cúm B. Theo phương án, các phân tử liên kết thể hiện hoạt tính trung hòa đồng vận, khi được sử dụng kết hợp. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đồng vận" nghĩa là tác dụng kết hợp của các phân tử liên kết khi được sử dụng kết hợp lớn hơn các tác dụng cộng gộp khi được sử dụng riêng rẽ. Các phân tử liên kết có tác dụng đồng vận có thể liên kết với các cấu trúc khác nhau trên các mảnh giống nhau hoặc khác nhau của virus cúm. Cách thức để tính toán sự đồng vận là bằng chỉ số kết hợp. Khái niệm chỉ số kết hợp (combination index - CI) đã được mô tả bởi Chou và Talalay (1984). Ví dụ các chế phẩm có thể bao gồm một phân tử liên kết có hoạt tính trung hòa và một phân tử liên kết không có hoạt tính trung hòa. Các phân tử liên kết không có và có hoạt tính trung hòa cũng có thể có tác dụng đồng vận trong việc trung hòa virus cúm.

Theo phương án, dược phẩm có thể bao gồm ít nhất một phân tử liên kết theo sáng chế và ít nhất một virus cúm khác trung hòa phân tử liên kết. Các phân tử liên kết trong dược phẩm tốt hơn là có khả năng phản ứng với các virus cúm thuộc các typ phụ khác nhau. Các phân tử liên kết nên có ái lực cao và có tính đặc hiệu phổ rộng. Tốt hơn là, cả hai các phân tử liên kết là các phân tử trung hòa chéo trong đó mỗi phân tử trung hòa các virus cúm thuộc các typ phụ khác nhau. Ngoài ra, tốt hơn là chúng trung hòa càng nhiều chủng thuộc mỗi typ phụ virus cúm khác nhau càng tốt.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm ít nhất một chất điều trị, phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán khác. Tốt hơn là, dược phẩm bao gồm ít nhất chất phòng ngừa và/hoặc

điều trị khác. Tốt hơn là, các chất điều trị và/hoặc phòng ngừa khác đã nêu là các chất có khả năng ngăn ngừa và/hoặc điều trị nhiễm virus cúm và/hoặc tình trạng bệnh lý do nhiễm virus cúm. Các chất điều trị và/hoặc phòng ngừa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất kháng virus. Các chất này có thể là các phân tử liên kết, các phân tử nhỏ, các hợp chất hữu cơ hoặc vô cơ, các enzym, các trình tự polynucleotit, các peptit kháng virus, v.v. Các chất khác mà được sử dụng hiện nay để điều trị các bệnh nhân nhiễm các virus cúm là các chất ức chế M2 (ví dụ, amantidin, rimantadin) và/hoặc các chất ức chế neuraminidaza (ví dụ, zanamivir, oseltamivir). Các chất này có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử liên kết của sáng chế. “Kết hợp” ở đây nghĩa là đồng thời, dưới dạng các chế phẩm riêng rẽ, hoặc một chế phẩm kết hợp duy nhất, hoặc theo chế độ sử dụng lần lượt dưới dạng các chế phẩm riêng biệt, theo thứ tự bất kỳ. Các chất có khả năng ngăn ngừa và/hoặc điều trị nhiễm virus cúm và/hoặc tình trạng bệnh lý do nhiễm bệnh virus cúm gây ra trong giai đoạn thực nghiệm cũng có thể được sử dụng làm các chất điều trị và/hoặc phòng ngừa hữu hiệu khác theo sáng chế.

Các phân tử liên kết hoặc được phẩm theo sáng chế có thể được thử nghiệm trong các hệ mô hình động vật thích hợp trước khi sử dụng cho người. Các hệ mô hình động vật như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chuột, chồn sương và khỉ.

Thông thường, được phẩm phải vô trùng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic hoặc các chế phẩm của sáng chế có thể dưới dạng bột để hoàn nguyên trong tá dược được dụng thích hợp trước hoặc tại thời điểm phân phối. Trong trường hợp các bột vô trùng dùng để bào chế các dung dịch tiêm vô trùng, các phương pháp bào chế được ưu tiên là sấy chân không và làm khô ở nhiệt độ thấp (làm đông khô nhanh) thu được bột thành phần hoạt tính cộng với thành phần mong muốn bổ sung bất kỳ từ dung dịch lọc vô trùng trước đó của nó.

Nói theo cách khác, các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic hoặc các chế phẩm của sáng chế có thể ở trong dung dịch và tá dược được dụng thích hợp có thể được bổ sung và/hoặc được trộn trước hoặc tại thời điểm phân phối để tạo ra dạng liều tiêm đơn vị. Tốt hơn là, tá dược được dụng được sử dụng trong sáng chế thích hợp với nồng độ thuốc cao, có thể duy trì độ lỏng thích hợp và, nếu cần, có thể làm chậm quá trình hấp thụ.

Việc lựa chọn con đường sử dụng thuốc tối ưu nhất của dược phẩm sẽ bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố bao gồm các tính chất hóa lý của các phân tử hoạt hóa bên trong các chế phẩm, tính khả cập của tình huống lâm sàng và mối quan hệ của nồng độ của các phân tử hoạt hóa trong tương bào với tác dụng điều trị mong muốn. Ví dụ, nếu cần, các phân tử liên kết của sáng chế có thể được bào chế với các chất mang mà sẽ bảo vệ chúng khỏi bị giải phóng nhanh, như là chế phẩm giải phóng được kiểm soát, bao gồm các thể cấy, miếng dán qua da và các hệ phân phối vi nang. Các polyme phân hủy sinh học, tương thích sinh học có thể có thể được sử dụng, ví dụ, *chỉ gồm* etylen vinyl axetat, các polyanhydrit, axit polyglycolic, collagen, các polyorthoeste, và axit polylactic. Hơn nữa, có thể cần phủ các phân tử liên kết, hoặc đồng sử dụng các phân tử liên kết với, vật liệu hoặc hợp chất mà ngăn chặn sự bất hoạt hóa của các phân tử liên kết của người. Ví dụ, các phân tử liên kết có thể được sử dụng cho đối tượng trong chất mang thích hợp, ví dụ, các liposom hoặc chất pha loãng.

Các cách thức sử dụng thuốc có thể được chia thành hai kiểu chính là sử dụng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa. Cách thức sử dụng được ưu tiên là qua đường trong tĩnh mạch hoặc bằng cách xông hít.

Các dạng liều lượng qua đường miệng có thể được bào chế *chỉ gồm* dạng viên nén, viên ngậm dẹp, viên ngậm, huyền phù nước hoặc huyền phù dầu, các bột hoặc hạt nhỏ phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng, viên nang gelatin mềm, sirô hoặc cốm ngọt, viên tròn, viên bao đường, dạng lỏng, dạng gel hoặc dạng sệt. Các chế phẩm này có thể chứa các tá dược được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất pha loãng trợ, các chất tạo hạt và gây rã, các chất liên kết, các chất bôi trơn, các chất bảo quản, các chất màu, chất điều vị hoặc làm ngọt, các dầu thực vật hoặc dầu khoáng, các chất làm ướt, và các chất làm đặc.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế để dùng ngoài đường tiêu hóa. Các chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa có thể *chỉ gồm* dạng các dung dịch hoặc huyền phù tiêm hoặc truyền hoặc không độc vô trùng đẳng trương chứa nước hoặc không chứa nước. Các dung dịch hoặc huyền phù có thể bao gồm các chất mà không độc đối với người nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng như là 1,3-butanediol, dung dịch Ringer, dung dịch Hank, dung dịch natri clorua đẳng trương, các loại dầu, các axit béo, các chất gây tê cục bộ, các chất bảo quản, các dung dịch đệm, các chất làm tăng độ nhớt hoặc độ hòa tan,

các chất chống oxy hóa tan trong nước, các chất chống oxy hóa tan trong dầu và các chất tạo chelat với kim loại.

Theo khía cạnh khác, các phân tử liên kết như là các kháng thể đơn dòng ở người (các mảnh chức năng và các biến thể của chúng), các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm, hoặc được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc. Do đó, phương pháp chẩn đoán, điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virus cúm bằng cách sử dụng các phân tử liên kết, các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm, hoặc được phẩm theo sáng chế cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Các phân tử nêu trên có thể *chỉ gồm* được sử dụng trong chẩn đoán, phòng ngừa, điều trị, hoặc dạng kết hợp giữa chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị nhiễm virus cúm gây ra bởi các virus cúm chứa HA thuộc typ phụ H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10 và/hoặc H11. Theo phương án, các phân tử nêu trên cũng có thể được sử dụng trong việc chẩn đoán, phòng ngừa, điều trị hoặc kết hợp giữa chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị nhiễm virus cúm gây ra bởi virus cúm B. Các phân tử này thích hợp để điều trị các bệnh nhân chưa được điều trị mà nhiễm virus cúm và các bệnh nhân đã hoặc đang được điều trị nhiễm virus cúm.

Các phân tử nêu trên hoặc các chế phẩm có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử khác hữu hiệu trong việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị. Các phân tử này có thể được sử dụng *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*. Ví dụ, các phân tử liên kết như là các kháng thể đơn dòng ở người (hoặc các biến thể chức năng của chúng), các thể liên hợp miễn dịch, các chế phẩm hoặc được phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cùng với vaccin chống lại virus cúm (nếu có). Nói theo cách khác, vaccin cũng có thể được sử dụng trước khi hoặc sau khi sử dụng các phân tử của sáng chế. Thay cho vaccin, các chất kháng virus cũng có thể được sử dụng kết hợp với các phân tử liên kết của sáng chế. Các chất thích hợp kháng virus được đề cập ở trên.

Các phân tử thông thường được bào chế trong các chế phẩm và được phẩm theo sáng chế với lượng hữu hiệu trong điều trị hoặc chẩn đoán. Nói theo cách khác, chúng có thể được bào chế và được sử dụng riêng rẽ. Ví dụ các phân tử khác như là các chất kháng virus có thể được sử dụng toàn thân, trong khi đó các phân tử liên kết của sáng chế có thể được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch.

Việc điều trị có thể hướng tới nhóm bệnh nhân mà dễ dàng bị nhiễm virus cúm. Các nhóm bệnh nhân như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, người già (ví dụ ≥ 50 tuổi, ≥ 60 tuổi, và tốt hơn là ≥ 65 tuổi), trẻ em (ví dụ ≤ 5 tuổi, ≤ 1 tuổi), các bệnh nhân nhập viện và các bệnh nhân đã bị nhiễm bệnh mà đã được điều trị bằng hợp chất kháng virus nhưng có đáp ứng kháng virus không thỏa đáng.

Các chế độ liều lượng có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu (ví dụ, đáp ứng điều trị). Khoảng liều lượng thích hợp có thể ví dụ là 0,01-100 mg/kg thể trọng, tốt hơn là 0,1-50 mg/kg thể trọng, tốt hơn là 0,01-15 mg/kg thể trọng. Hơn nữa, ví dụ, liều lớn duy nhất có thể được sử dụng, vài liều chia nhỏ có thể được sử dụng theo thời gian hoặc liều lượng có thể được tăng giảm tỷ lệ như được đưa ra bởi tính khẩn cấp của tình trạng điều trị. Các phân tử và các chế phẩm theo sáng chế tốt hơn là vô trùng. Các phương pháp làm cho các phân tử và các chế phẩm vô trùng đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phân tử khác hữu hiệu trong việc chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị có thể được sử dụng trong chế độ liều lượng tương tự như đã được đề xuất cho các phân tử liên kết của sáng chế. Nếu các phân tử khác được sử dụng riêng rẽ, chúng có thể được sử dụng cho bệnh nhân trước (ví dụ, 2 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 14 giờ, 16 giờ, 18 giờ, 20 giờ, 22 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 2 tuần, 4 tuần hoặc 6 tuần trước đó), đồng thời với, hoặc sau (ví dụ, 2 phút, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 14 giờ, 16 giờ, 18 giờ, 20 giờ, 22 giờ, 24 giờ, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 7 ngày, 2 tuần, 4 tuần hoặc 6 tuần sau đó) khi sử dụng một hoặc nhiều phân tử liên kết của người hoặc được phẩm theo sáng chế. Chế độ liều lượng chính xác thường được chọn ra trong số các thử nghiệm lâm sàng ở các bệnh nhân.

Các phân tử liên kết của người và được phẩm bao gồm các phân tử liên kết của người đặc biệt hữu hiệu, và thường được ưu tiên, khi được sử dụng cho người dưới dạng các chất điều trị *in vivo*, bởi vì đáp ứng miễn dịch ở người nhận với kháng thể được sử dụng thường gần như nhỏ hơn đáp ứng miễn dịch thường có được bằng cách sử dụng phân tử liên kết đơn dòng của chuột, dạng khảm, hoặc được làm cho giống như của người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng các phân tử liên kết như là trung hòa các kháng thể đơn dòng ở người (các mảnh chức năng và các biến thể của chúng),

các thể liên hợp miễn dịch, các phân tử axit nucleic, các chế phẩm hoặc dược phẩm theo sáng chế trong chế phẩm chứa thuốc dùng để chẩn đoán, phòng ngừa, điều trị, hoặc kết hợp giữa chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị nhiễm virus cúm, cụ thể là nhiễm virus cúm gây ra bởi các virus cúm chứa HA của typ phụ H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9, H10, và/hoặc H11 và/hoặc các virus cúm B.

Tiếp theo, các kit chứa ít nhất phân tử liên kết như là kháng thể đơn dòng trung hòa của người (các mảnh chức năng và các biến thể của chúng), ít nhất thể liên hợp miễn dịch, ít nhất phân tử axit nucleic, ít nhất chế phẩm, ít nhất dược phẩm, ít nhất vector, ít nhất vật chủ theo sáng chế hoặc dạng kết hợp của chúng là cũng một phần của sáng chế. Một cách tùy ý, các thành phần của các kit được mô tả ở trên của sáng chế được đóng gói trong các vật chứa thích hợp và được dán nhãn để chẩn đoán, phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý được chỉ định. Các thành phần được mô tả ở trên có thể được bảo quản trong các vật chứa liều lượng đơn vị hoặc đa liều dưới dạng dung dịch chứa nước, tốt hơn là vô trùng, hoặc dưới dạng bào chế được làm đông không nhanh, tốt hơn là vô trùng, dùng để hoàn nguyên. Các vật chứa có thể được làm bằng nhiều vật liệu khác nhau như là thủy tinh hoặc chất dẻo và có thể có cổng tiếp cận vô trùng (ví dụ, vật chứa có thể là túi dung dịch qua đường trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nắp đậy thủng được bằng kim tiêm dưới da). Kit có thể còn bao gồm nhiều vật chứa hơn mà chứa dung dịch đệm được dụng. Kit có thể còn chứa các vật liệu mong muốn khác xét trên góc độ thương mại và người sử dụng, bao gồm các dung dịch đệm khác, các chất pha loãng, chất đệm, kim tiêm, ống tiêm, môi trường nuôi cấy cho một hoặc nhiều vật chủ thích hợp và, thậm chí có thể là, ít nhất một chất điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán khác. Đi kèm với các kit có thể là hướng dẫn sử dụng thường được chứa trong bao bì thương mại của các sản phẩm điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán, mà chứa thông tin về ví dụ như là chỉ định, cách sử dụng, liều lượng, sản xuất, sử dụng, chống chỉ định và/hoặc cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị, phòng ngừa hoặc chẩn đoán này.

Các phân tử liên kết theo sáng chế cũng có thể được sử dụng một cách thuận lợi dưới dạng chất chẩn đoán trong phương pháp *in vitro* để phát hiện của virus cúm. Do đó, sáng chế còn đề cập đến phương pháp phát hiện virus cúm nhóm phát sinh 1 hoặc nhóm phát sinh 2, hoặc typ phụ virus cúm B trong mẫu, trong đó phương pháp bao gồm các bước: (a) cho mẫu tiếp xúc với lượng hữu hiệu trong chẩn đoán của phân tử liên kết (các mảnh chức năng và

các biến thể của chúng) hoặc thể liên hợp miễn dịch theo sáng chế, và (b) xác định xem phân tử liên kết hoặc thể liên hợp miễn dịch có liên kết đặc hiệu với phân tử của mẫu hay không. Mẫu có thể là mẫu sinh học bao gồm, nhưng không giới hạn ở, máu, huyết thanh, phân, đờm, dịch hút mũi họng, nước rửa phế quản, nước tiểu, mô hoặc vật liệu sinh học khác từ đối tượng bị nhiễm (tiềm tàng), hoặc mẫu không phải là mẫu sinh học như nước, đồ uống, v.v. Các đối tượng bị nhiễm (tiềm tàng) có thể là các đối tượng con người nhưng cũng có thể là động vật bị nghi là vật mang virus cúm có thể được thử nghiệm về sự có mặt của virus này bằng cách sử dụng phân tử liên kết của người hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế. Trước hết, mẫu có thể được thao tác để thích hợp hơn với phương pháp phát hiện. Thao tác nghĩa là *chỉ gồm* việc xử lý mẫu bị nghi là chứa và/hoặc chứa virus theo cách thức mà virus sẽ phân ly và đi vào các thành phần kháng nguyên như là các protein, các (poly)peptit hoặc các mảnh kháng nguyên khác. Tốt hơn là, các phân tử liên kết của người hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế được cho tiếp xúc với mẫu trong các điều kiện mà cho phép tạo ra phức chất miễn dịch giữa các phân tử liên kết của người và virus hoặc các thành phần kháng nguyên của chúng mà có thể có mặt trong mẫu. Sự tạo ra phức chất miễn dịch, nếu cần, chỉ ra sự có mặt của virus trong mẫu, sau đó được phát hiện và được đo bằng các phương pháp thích hợp. Các phương pháp như vậy bao gồm, *chỉ gồm* thử nghiệm miễn dịch liên kết tương đồng và khác loại, như các thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radio-immunoassay - RIA), ELISA, phát huỳnh quang miễn dịch, hóa mô miễn dịch, FACS, BIACORE và phân tích thẩm tách protein.

Các kỹ thuật thử nghiệm được ưu tiên, đặc biệt là để sàng lọc lâm sàng quy mô lớn đối với huyết thanh, máu và sản phẩm được tạo ra từ máu của bệnh nhân là ELISA và phân tích thẩm tách protein. Các thử nghiệm ELISA đặc biệt được ưu tiên. Để sử dụng làm các chất thử trong các thử nghiệm này, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế được liên kết một cách thích hợp với bề mặt bên trong của các lỗ vi chuẩn. Các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế có thể được liên kết trực tiếp với lỗ vi chuẩn. Tuy nhiên, mức liên kết cực đại của các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế với các lỗ có thể đạt được bằng cách xử lý sơ bộ bằng polylysine trước khi bổ sung các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế. Hơn nữa, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế có thể được gắn cộng

hóa trị với các lỗ bằng các phương pháp đã biết. Nói chung, các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch được sử dụng trong nồng độ từ 0,01 đến 100 µg/ml để phủ, mặc dù lượng cao hơn hoặc thấp hơn cũng có thể được sử dụng. Các mẫu sau đó được bổ sung vào các lỗ được phủ với các phân tử liên kết hoặc các thể liên hợp miễn dịch của sáng chế.

Hơn nữa, các phân tử liên kết của sáng chế có thể được sử dụng để nhận dạng các cấu trúc liên kết đặc hiệu của virus cúm. Các cấu trúc liên kết có thể là các epitop trên các protein và/hoặc các polypeptit. Chúng có thể là mạch thẳng, nhưng cũng có thể là cấu trúc và/hoặc cấu hình. Theo một phương án, các cấu trúc liên kết có thể được phân tích bằng phép phân tích PEPSCAN (xem tài liệu *chỉ gồm* WO 84/03564, WO 93/09872, Sloodstra *et al.*, 1996). Nói theo cách khác, ngân hàng peptit ngẫu nhiên bao gồm các peptit từ protein của virus cúm có thể được sàng lọc để thu được các peptit có khả năng liên kết với các phân tử liên kết của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa trong các ví dụ và hình vẽ sau đây. Các ví dụ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất cứ cách nào.

Ví dụ 1

Tạo cấu trúc các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn scFv bằng cách sử dụng ARN được chiết từ các tế bào máu đơn nhân ngoại vi

Máu ngoại vi được lấy từ người cho khỏe mạnh bình thường bằng cách chích tĩnh mạch vào các ống mẫu chống đông máu chứa EDTA. Các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn scFv thu được như được mô tả trong WO 2008/028946, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. ARN được tách từ các tế bào máu đơn nhân ngoại vi và cADN được điều chế. Phương pháp khuếch đại PCR hai vòng được áp dụng mà sử dụng các bộ môi được thể hiện trong Bảng 1 và 2 để tách các vùng VH và VL globulin miễn dịch ra khỏi nguồn cho tương ứng.

Vòng khuếch đại thứ nhất trên cADN tương ứng bằng cách sử dụng các bộ môi được đề cập trong Bảng 1 tạo ra các sản phẩm 7, 6 và 9 có độ dài khoảng 650 cặp bazơ lần lượt đối với các vùng VH, Vkappa và Vlambda. Để khuếch đại vùng IgM VH, đoạn môi ổn định OCM được sử dụng kết hợp với OH1 đến OH7. Chương trình chu kỳ nhiệt đối với vòng

khuếch đại thứ nhất là: 2 phút 96°C (bước biến tính), 30 chu kỳ gồm 30 giây 96°C/ 30 giây 60°C/ 60 giây 72°C, 10 phút 72°C kéo dài cuối cùng và 6°C làm lạnh. Các sản phẩm được nạp lên và tách khỏi từ gel agarosa 1% bằng cách sử dụng các cột chiết gel (Macherey Nagel) và được rửa giải trong 50 µl Tris-HCl 5 mM độ pH 8,0. Mười phần trăm các sản phẩm vòng thứ nhất (3 đến 5 µl) được dùng trong khuếch đại vòng thứ hai bằng cách sử dụng các đoạn mồi được đề cập trong Bảng 2. Các đoạn mồi này được mở rộng bằng các vị trí giới hạn cho phép tách dòng có định hướng các vùng VL và VH tương ứng vào vector biểu hiện thể thực khuẩn PDV-C06. Chương trình PCR cho các vòng khuếch đại thứ hai như sau: 2 phút 96°C (bước biến tính), 30 chu kỳ gồm 30 giây 96°C/ 30 giây 60°C/ 60 giây 72°C, 10 phút 72°C kéo dài cuối cùng và 6°C làm lạnh. Các sản phẩm vòng thứ hai (~350 cặp bazơ) được gộp lại theo sự xuất hiện tự nhiên của các đoạn J được tìm thấy trong các sản phẩm gen globulin miễn dịch, tạo ra các tổ hợp 7, 6 và 9 lần lượt đối với các vùng biến đổi VH, Vkappa và Vlambda (xem Bảng 3 và 4). Để đạt được sự phân phối chuẩn hóa của các trình tự globulin miễn dịch trong ngân hàng miễn dịch, trộn 6 tổ hợp Vkappa chuỗi nhẹ và 9 Vlambda chuỗi nhẹ theo tỷ lệ phần trăm được đề cập trong Bảng 3. Tổ hợp cuối duy nhất VL này (3 µg) được phân cắt qua đêm bằng các enzym giới hạn Sall và NotI, được nạp vào và tách ra khỏi gel agarosa 1% (~350 cặp bazơ) bằng cách sử dụng các cột chiết gel Macherey Nagel và gắn vào vector PDV-C06 (~5000 cặp bazơ) đã cắt bằng Sall-NotI như sau: 10 µl vector PDV-C06 (50 ng/µl), 7 µl đoạn cài VL (10 ng/µl), 5 µl dung dịch đệm gắn 10X (NEB), 2,5 T4 ADN Ligaze (400 U/µl) (NEB), 25,5 µl nước siêu tinh khiết (tỷ lệ vector so với đoạn cài là 1:2). Gắn qua đêm trong bể nước ở 16°C. Tiếp theo, tăng gấp đôi thể tích bằng nước, chiết bằng cùng thể tích phenol-cloroform-isoamylalcohol (75:24:1) (Invitrogen) sau đó chiết bằng cloroform (Merck) và kết tủa bằng 1 µl Pellet Paint (Novogen), 10 µl natri axetat (3 M độ pH 5,0) và 100 µl isopropanol trong 2 giờ ở -20°C. Thu được mẫu tiếp theo được ly tâm ở 20,000xg trong 30 phút ở 4°C. Kết tủa thu được được rửa bằng etanol 70% và được ly tâm trong 10 phút ở 20,000xg ở nhiệt độ phòng. Etanol được loại bỏ bằng cách hút chân không và cặn được loại bỏ bằng cách làm khô khí trong vài phút và sau đó được hòa tan trong 50 µl đệm chứa Tris-HCl 10 mM, độ pH 8,0. 2 µl hỗn hợp gắn được sử dụng để biến nạp 40 µl TG-1 các tế bào cạnh tranh electron (Agilent) trong cuvet điện di 0,1 cm lạnh (Biorad) bằng cách sử dụng thiết bị Genepulser II (Biorad) đặt ở 1,7 kV, 200 Ohm, 25 µF

(hằng số thời gian $\sim 4,5$ mili giây). Ngay sau khi tạo sung, vi khuẩn được súc rửa từ cuvet bằng 1000 μ l môi trường SOC (Invitrogen) chứa 5% (w/v) glucoza (Sigma) ở 37°C và được chuyển vào ống nuôi cấy có đáy tròn loại 15 ml. 500 μ l SOC/glucoza khác được sử dụng để súc rửa vi khuẩn còn lại từ cuvet và được bổ sung vào ống nuôi cấy. Vi khuẩn được thu hồi bằng cách nuôi cấy trong đúng một giờ ở 37°C trong thiết bị ủ lắc ở tốc độ 220 vòng trên phút. Vi khuẩn được biến nạp được dàn trên các đĩa petri lớn có diện tích 240 mm vuông (NUNC) chứa 150 ml thạch 2TY (16 g/l bacto-trypton, 10 g/l bacto-dịch chiết nấm men, 5 g/l NaCl, 15 g/l thạch, độ pH 7,0) có bổ sung 50 μ g/ml ampicillin và 5% (w/v) glucoza (Sigma). Dàn mỏng dung dịch có độ pha loãng từ 1 đến 1000 lần trên các đĩa petri 15 cm chứa cùng môi trường. Quy trình biến nạp này được thực hiện mười lần liên tiếp và mỗi lần biến nạp hoàn chỉnh được dàn mỏng trên đĩa petri vuông riêng biệt và được nuôi cấy qua đêm trong lò nuôi cấy ở 37°C. Thông thường, thu được khoảng 1×10^7 cfu (1×10^6 trên mỗi đĩa petri) bằng cách sử dụng quy trình nêu trên. Thu hoạch ngân hàng chuỗi nhẹ VL trung gian này bằng cách đập nhẹ vi khuẩn vào 10ml môi trường 2TY trên mỗi đĩa. Xác định khối lượng tế bào bằng cách đo OD600 và sử dụng hai lần đo OD 500 của vi khuẩn để điều chế ADN maxi plasmit bằng cách sử dụng hai cột maxiprep P500 (Macherey Nagel) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Tương tự các vùng biến đổi VL, các sản phẩm VH-JH vòng thứ hai trước hết được trộn với nhau để có mức phân bố sử dụng đoạn J bình thường (xem Bảng 4), tạo ra tiêu tổ hợp 7 VH được gọi là PH1 đến PH7. Các tổ hợp được trộn để có được mức phân bố trình tự chuẩn bằng cách sử dụng các tỷ lệ phần trăm nêu trong Bảng 4, thu được một phân đoạn VH mà được phân cắt bằng các enzym giới hạn SfiI và XhoI và được gắn vào ngân hàng trung gian PDV-VL đã được cắt bằng SfiI-XhoI thu được như được mô tả ở trên. Thông số cài đặt gắn, phương pháp tinh chế, biến nạp tiếp theo của TG1 và việc thu hoạch vi khuẩn về cơ bản như được mô tả đối với ngân hàng trung gian VL (xem ở trên) ngoại trừ là 20 lần biến nạp và 20 đĩa petri vuông được sử dụng. Ngân hàng cuối cùng (khoảng 1×10^7 cfu) được kiểm tra đối với tần số gắn với PCR khuôn lạc bằng cách sử dụng bộ môi nằm hai bên các vùng VH-VLVH-VL được cài vào. 90% các khuôn lạc thể hiện đoạn cài có độ dài chính xác. Các sản phẩm khuôn lạc PCR được sử dụng cho phân tích trình tự ADN tiếp theo để kiểm tra sự biến đổi trình tự và đánh giá phần trăm các khuôn lạc thể hiện ORF đầy đủ. Tỷ lệ này là 76%.

Cuối cùng, ngân hàng được cố định và khuếch đại bằng cách sử dụng các thể thực khuẩn CT giúp đỡ (xem WO 02/103012) và được sử dụng để chọn kháng thể thể thực khuẩn bằng các phương pháp sàng lọc như được mô tả dưới đây.

Ví dụ 2

Chọn các thể thực khuẩn mang các mảnh Fv chuỗi đơn kháng hemagglutinin của virus cúm A và virus cúm B

Các mảnh kháng thể được chọn bằng cách sử dụng các ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn kháng thể được cấu trúc về cơ bản như được mô tả ở trên và công nghệ biểu hiện thể thực khuẩn chung và công nghệ MABSTRACT® về cơ bản như được mô tả trong Bằng độc quyền sáng chế Hoa Kỳ số 6,265,150 và trong WO 98/15833 (cả hai tài liệu đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Hơn nữa, các phương pháp và các thể thực khuẩn trợ giúp như được mô tả trong WO 02/103012 (mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn) được sử dụng trong sáng chế.

Việc lựa chọn được tiến hành chống lại hemagglutinin tái tổ hợp (HA) của bệnh cúm typ phụ H1 (A/New Caledonia/20/99), H3 (A/Wisconsin/67/2005), H4 (A/Duck/Hong Kong/24/1976), H5 (A/Chicken/Vietnam/28/2003), H7 (A/Netherlands/219/2003) và H9 (A/HongKong/1073/99). Các kháng nguyên HA được pha loãng trong PBS (5,0 µg/ml), được bổ sung vào MaxiSorp™ Nunc-Immuno Tubes (Nunc) và ủ qua đêm ở 4°C trên bánh quay. Cạo ra khỏi ống miễn dịch này và rửa ba lần bằng dung dịch đệm phong bế (sữa bột không béo 2% (ELK) trong PBS). Tiếp theo, các ống miễn dịch được nạp đầy hoàn toàn bằng dung dịch đệm phong bế và được ủ trong 1-2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các phần mẫu ngân hàng biểu hiện thể thực khuẩn (500-1000 µl, 0.5×10^{13} - 1×10^{13} cfu, được khuếch đại bằng cách sử dụng thể thực khuẩn trợ giúp CT (xem WO 02/103012)) bị phong bế trong dung dịch đệm phong bế được bổ sung huyết thanh thai bò không được làm bất hoạt 10% và huyết thanh chuột 2% trong 1-2 giờ ở nhiệt độ phòng. Ngân hàng thể thực khuẩn đã bị phong bế được bổ sung vào các ống miễn dịch, được ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, và được rửa bằng dung dịch đệm rửa (0,05% (v/v) Tween-20 trong PBS) để loại bỏ các thể thực khuẩn không được liên kết. Các thể thực khuẩn đã liên kết được rửa giải ra khỏi kháng nguyên tương ứng bằng cách ủ với 1 ml triethylamin (TEA) 100 mM trong 10 phút ở nhiệt độ

phòng. Tiếp theo, các thể thực khuẩn đã được rửa giải được trộn với 0,5 ml Tris-HCl 1 M độ pH 7,5 để trung hòa pH. Hỗn hợp này được sử dụng để gây nhiễm 5 ml môi trường nuôi cấy *E.coli* XL1-Blue mà được nuôi ở 37°C đến mức nồng độ mà khi đo OD 600 nm là khoảng 0,3. Các thể thực khuẩn được để gây nhiễm vi khuẩn XL1-Blue trong 30 phút ở 37°C. Sau đó, hỗn hợp được ly tâm trong 10 phút ở 3000xg ở nhiệt độ phòng và cặn vi khuẩn được tạo huyền phù lại trong 0,5 ml môi trường dịch chiết nấm men 2-trypton (2-trypton yeast - 2TY). Huyền phù vi khuẩn thu được được chia vào hai đĩa thạch 2TY có bổ sung tetracyclin, ampicillin và glucoza. Sau khi ủ các đĩa qua đêm ở 37°C, các khuẩn lạc được cạo ra khỏi đĩa và được sử dụng để điều chế một ngân hàng thể thực khuẩn phong phú, về cơ bản như được mô tả bởi De Kruif *et al.* (1995) và WO 02/103012. Nói tóm lại, vi khuẩn đã cạo ra được sử dụng để nuôi cấy ở môi trường 2TY chứa ampicillin, tetracyclin và glucoza và sinh trưởng ở nhiệt độ 37°C đến mức nồng độ đo được ở OD 600 nm là ~0,3. Các thể thực khuẩn trợ giúp CT được bổ sung và được để cho gây nhiễm vào vi khuẩn sau khi thay đổi môi trường sang môi trường 2TY chứa ampicillin, tetracyclin và kanamycin. Tiếp tục ủ qua đêm ở 30°C. Ngày tiếp theo, vi khuẩn được loại bỏ khỏi môi trường 2TY bằng cách ly tâm sau đó các thể thực khuẩn trong môi trường được tạo kết tủa bằng cách sử dụng polyetylen glycol (PEG) 6000/NaCl. Cuối cùng, các thể thực khuẩn được hòa tan trong 2 ml PBS với albumin huyết thanh bò 1% (bovine serum albumin - BSA), được lọc vô trùng và được sử dụng cho vòng chọn lọc tiếp theo. Vòng chọn lọc thứ hai được thực hiện đối với cùng typ phụ HA và/hoặc trên typ phụ HA khác.

Hai vòng chọn lọc liên tiếp được thực hiện trước khi tách các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn riêng lẻ. Sau vòng chọn lọc thứ hai, các khuẩn lạc *E.coli* riêng lẻ được sử dụng để điều chế các kháng thể thể thực khuẩn đơn dòng. Về cơ bản, các khuẩn lạc riêng lẻ sinh trưởng đến pha log trong đĩa loại 96 lỗ và gây nhiễm bằng các thể thực khuẩn trợ giúp VCS-M13 sau đó để quá trình sản xuất kháng thể thể thực khuẩn diễn ra qua đêm. Các phagemit được phân tích trình tự và tất cả các phagemit đơn nhất được sử dụng cho phân tích tiếp theo. Các dịch nổi chứa các kháng thể thể thực khuẩn được sử dụng trực tiếp trong ELISA để liên kết với các kháng nguyên HA. Nói theo cách khác, các kháng thể thể thực khuẩn được tạo kết tủa PEG/NaCl và được lọc vô trùng cho cả ELISA và phân tích bằng bào kế dạng dòng.

Ví dụ 3*Đánh giá các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn đặc hiệu với HA*

Các dịch nổi được chọn chứa các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn mà thu được trong các bước sàng lọc được mô tả ở trên được đánh giá trong ELISA về tính đặc hiệu, tức là mức liên kết với các kháng nguyên HA khác nhau. Với mục đích này, các HA tái tổ hợp biểu hiện ở baculovirus H1 (A/New Caledonia/20/99), H3 (A/Wisconsin/67/2005), H5 (A/Vietnam/1203/04) H7 (A/Netherlands/219/2003), và B (B/Ohio/01/2005) (Protein Sciences, CT, USA) được phủ lên các đĩa Maxisorp™ ELISA. Sau khi phủ, các đĩa được rửa ba lần bằng PBS chứa 0,1% v/v Tween-20 và bị phong bế trong PBS chứa BSA 3% hoặc ELK 2% trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn được chọn được ủ trong 1 giờ trong cùng thể tích PBS chứa ELK 4% để thu được các kháng thể thực khuẩn đã phong bế. Cạo ra khỏi đĩa, rửa ba lần bằng PBS/0,1% Tween-20 và bổ sung các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn đã phong bế vào các lỗ. Ủ trong một giờ, rửa các đĩa bằng PBS/0,1% Tween-20 và các kháng thể thực khuẩn đã liên kết được phát hiện (sử dụng phép đo OD 492nm) bằng cách sử dụng kháng thể kháng M13 được gắn peroxidaza. Để đối chứng, thực hiện quy trình này đồng thời mà không có kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn và có kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn đối chứng âm không liên quan. Bằng cách chọn lọc trên các kháng nguyên HA khác nhau với các ngân hàng thể thực khuẩn, thu được 13 kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn đơn nhất liên kết đặc hiệu với HA tái tổ hợp của virus cúm H1, H3, H5, H7 và virus cúm B (SC09-003, SC09-004, SC09-005, SC09-006, SC09-007, SC09-008, SC09-009, SC09-010, SC09-011, SC09-030, SC09-112, SC09-113 và SC09-114). Xem Bảng 5.

Nói theo cách khác, các kháng thể thực khuẩn được tạo kết tủa với PEG/NaCl và được lọc vô trùng được sử dụng để đánh giá mức liên kết và tính đặc hiệu bằng cách phân tích FACS. Với mục đích này, các HA của typ phụ virus cúm tái tổ hợp có độ dài đầy đủ H1 (A/New Caledonia/20/1999), H3 (A/Wisconsin/67/2005) và H7 (A/Netherlands/219/2003) được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào PER.C6. Ủ các tế bào với các kháng thể thực khuẩn chuỗi đơn trong 1 giờ, sau đó là ba bước rửa bằng PBS+0,1%BSA. Các thể thực khuẩn đã liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể M13 được gắn FITC. Bằng cách chọn lọc các kháng nguyên HA khác nhau với các ngân hàng thể thực khuẩn, 14 kháng

thể thực khuẩn chuỗi đơn liên kết đặc hiệu với HA của các typ phụ virus cúm H1, H3 và H7 được tìm thấy (SC09-003, SC09-004, SC09-005, SC09-006, SC09-007, SC09-008, SC09-009, SC09-010, SC09-011, SC09-012, SC09-030, SC09-112, SC09-113 và SC09-114). Xem Bảng 6.

Toàn bộ 16 kháng thể thể thực khuẩn, SC09-003, SC09-004, SC09-005, SC09-006, SC09-007, SC09-008, SC09-009, SC09-010, SC09-011, SC09-012, SC09-029, SC09-030, SC09-031, SC09-112, SC09-113 và SC09-114, được sử dụng để tạo cấu trúc các globulin miễn dịch của người hoàn toàn.

Ví dụ 4

Tạo cấu trúc các phân tử globulin miễn dịch của người hoàn toàn (các kháng thể đơn dòng ở người) từ các FV chuỗi đơn đã chọn

Từ các dòng kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn đã chọn (scFv), thu được ADN plasmit và xác định các trình tự axit amin và nucleotit theo các kỹ thuật tiêu chuẩn. Các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các scFv được nhân dòng trực tiếp bằng cách cắt giới hạn để biểu hiện trong các vector biểu hiện IgG pIg-C911-HCgamma1 (xem SEQ ID NO: 175), pIG-C909-Ckappa (xem SEQ ID NO: 176), hoặc pIg-C910-Clambda (xem SEQ ID No: 177). Xác định mức độ tương đồng về gen VH và VL (xem Tomlinson IM *et al.* V-BASE Sequence Directory. Cambridge United Kingdom: MRC Centre for Protein Engineering (1997)) của các scFv (xem Bảng 7).

Các trình tự nucleotit đối với tất cả các cấu trúc được xác định theo các kỹ thuật tiêu chuẩn được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Kết quả biểu hiện các cấu trúc mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ IgG1 của người được biểu hiện tạm thời trong các tế bào 293T và các dịch nổi chứa các kháng thể IgG1 của người thu được và được tạo ra bằng cách sử dụng các quy trình tinh chế chuẩn.

Trình tự axit amin của các CDR của các chuỗi nặng và nhẹ của các phân tử globulin miễn dịch được chọn được nêu trong Bảng 7.

Số lượng các sự khác biệt về axit amin và % giống nhau của tất cả các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và nặng được nêu trong Bảng 8.

Ví dụ 5*Khả năng phản ứng liên kết chéo của các IgG*

Nhóm gồm năm kháng thể IgG được mô tả ở trên, CR9005, CR9030, CR9112, CR9113 và CR9114, được đánh giá trong ELISA về đặc hiệu liên kết, *tức là* liên kết với các kháng nguyên HA khác nhau. Với mục đích này, các HA tái tổ hợp biểu hiện ở baculovirut H1 (A/New Caledonia/20/1999), H3 (A/Wisconsin/67/2005), H5 (A/Vietnam/1203/04, H7 (A/Netherlands/219/2003) và H9 (A/HongKong/1073/99) HA's (Protein Sciences, CT, USA) được phủ lên các đĩa Maxisorp™ ELISA. Sau khi phủ, các đĩa được rửa ba lần bằng PBS chứa 0,1% v/v Tween-20 và bị phong bế trong PBS chứa BSA 3% hoặc ELK 2% trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Cạo ra khỏi các đĩa, rửa ba lần bằng PBS/0,1% Tween-20 và bổ sung các kháng thể IgG vào các lỗ. Ủ trong một giờ, rửa các đĩa bằng PBS/0,1% Tween-20 và phát hiện các kháng thể được liên kết (sử dụng phép đo OD 492nm) bằng cách sử dụng kháng thể kháng IgG của người được gắn peroxidaza. Để đối chứng, IgG CR4098 không liên quan được sử dụng.

CR9005, CR9030, CR9112, CR9113 và CR9114 được chứng minh có khả năng liên kết chéo typ phụ khác loại với các HA tái tổ hợp được thử nghiệm. Xem Bảng 9.

Ngoài ra, các kháng thể được chọn đã được sử dụng để thử nghiệm mức liên kết typ phụ khác typ bằng cách phân tích FACS. Với mục đích này, các HA của các typ phụ virut cúm tái tổ hợp có độ dài đầy đủ H1 (A/New Caledonia/20/1999), H3 (A/Wisconsin/67/2005) và H7 (A/Netherlands/219/2003) được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào PER.C6. Các tế bào này được ủ với các kháng thể IgG trong 1 giờ, tiếp theo là ba bước rửa bằng PBS+0,1%BSA. Phát hiện các kháng thể được liên kết bằng cách sử dụng kháng thể kháng của người gắn PE. Để đối chứng, các tế bào PER.C6 không được chuyển nhiễm được sử dụng. CR9005, CR9030, CR9112, CR9113 và CR9114 đều có hoạt tính phản ứng chéo với HA của các typ phụ virut cúm H1, H3 và H7 nhưng không phải là các tế bào PER.C6 kiểu đại. Xem Bảng 9.

Ví dụ 6*Hoạt tính trung hòa chéo của các IgG*

Để xác định xem các IgG được chọn có khả năng phong bế nhiều chủng virut cúm hay không, các thử nghiệm trung hòa virut *in vitro* (VNA) bổ sung được thực hiện. VNA

được thực hiện trên các tế bào MDCK (ATCC CCL-34). Các tế bào MDCK được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tế bào MDCK (môi trường MEM được bổ sung các chất kháng sinh, 20 mM Hepes và 0,15% (w/v) natri bicacbonat (môi trường MEM đầy đủ), được bổ sung 10% (v/v) huyết thanh thai bò). Các chủng H1 (A/WSN/33, A/New Caledonia/20/1999, A/Solomon Islands/IVR-145 (chủng tái hợp sinh trưởng cao giữa A/Solomon Islands/3/2006), A/Brisbane/59/2007, A/NYMC/X-181 (chủng tái hợp sinh trưởng cao giữa A/California/07/2009), H2 (A/Env/MPU3156/05), H3 (A/Hong Kong/1/68, A/Johannesburg/33/94, A/Panama/2000/1999, A/Hiroshima/52/2005, A/Wisconsin/67/2005 và A/Brisbane/10/2007), H4 (A/WF/HK/MPA892/06), H5 (PR8-H5N1-HK97 (chủng tái hợp theo tỷ lệ 6:2 giữa A/Hong Kong/156/97 và A/PR/8/34) và A/Eurasian Wigeon/MPF461/07), H6 (A/Eurasian Wigeon/MPD411/07), H7 (NIBRG-60 (chủng tái hợp theo tỷ lệ 6:2 giữa A/Mallard/Netherlands/12/2000) và PR8-H7N7-NY (chủng tái hợp theo tỷ lệ 7:1 giữa A/New York/107/2003 (H7N7) và A/PR/8/34)), H8 (A/Eurasian Wigeon/MPH571/08) H9 (A/Hong Kong/1073/99 và A/Chick/HK/SSP176/09), H10 (A/Chick/Germany/N/49) và H14 (PR8-H14N5 (chủng tái hợp theo tỷ lệ 6:2 giữa A/mallard/Astrakhan/263/1982 (H14N5) và A/PR/8/34)) mà được sử dụng trong thử nghiệm đều được pha loãng đến độ chuẩn $5,7 \times 10^3$ TCID₅₀/ml (liều gây nhiễm 50% môi trường nuôi cấy mô trên mỗi ml), với độ chuẩn được tính theo phương pháp Spearman và Karber. Các chế phẩm IgG (200 µg/ml) được pha loãng theo bậc 2 lần (1:2 - 1:512) trong môi trường MEM đầy đủ trong loạt bốn lỗ. 25 µl dung dịch IgG đã pha loãng được trộn với 25 µl huyền phù virut (100 TCID₅₀/25 µl) và được ủ trong một giờ ở 37°C. Huyền phù sau đó được chuyển theo loạt bốn lỗ sang loại 96 lỗ chứa các môi trường nuôi cấy MDCK nhập dòng trong 50 µl môi trường MEM đầy đủ. Trước khi sử dụng, các tế bào MDCK được nuôi cấy ở nồng độ 3×10^4 tế bào trên mỗi lỗ trong môi trường nuôi cấy tế bào MDCK, được nuôi cho đến khi các tế bào nhập dòng, được rửa bằng 300-350 µl PBS, độ pH 7,4 và cuối cùng 50 µl môi trường MEM đầy đủ được bổ sung vào mỗi lỗ. Các tế bào đã ủ được nuôi cấy trong 3-4 ngày ở 37°C và được quan sát hàng ngày về sự phát triển của tác dụng gây bệnh cho tế bào (CPE). CPE được so sánh với đối chứng dương.

CR9005, CR9112, CR9113 và CR9114 đều có hoạt tính trung hòa chéo typ phụ khác loại với các chủng là tất cả các virus thuộc các typ phụ virus cúm được thử nghiệm H1, H2, H3, H4, H5, H6, H7, H8, H9 và H10. Xem Bảng 10.

Ví dụ 7

Các kháng thể virus cúm đại dịch liên kết với cấu hình tiền dung hợp của HA

Để xác định xem các IgG được chọn có khả năng liên kết với cấu hình trước hoặc sau khi dung hợp phân tử HA hay không, thí nghiệm dịch chuyển pH *in vitro* được thực hiện. Với mục đích này, HA của typ phụ virus cúm có chiều dài đầy đủ H1 (A/New Caledonia/20/99), H3 (A/Wisconsin/67/2005), H5 (A/Vietnam/1203/04), H7 (A/Netherlands/219/03) và H9 (A/Hong Kong/1073/99) được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào PER.C6. Để đo mức liên kết mAb với các cấu hình HA có cấu trúc khác nhau, tách tế bào ra khỏi giá thể nhựa bằng cách sử dụng PBS-EDTA và tiếp theo xử lý bằng trypsin (TrypLE™ Select, Gibco) trong 5 phút ở nhiệt độ phòng, rửa (1% BSA trong PBS) và ủ trong 15 phút trong dung dịch đệm axit xitric -natri phosphat (độ pH 4,9). Để yên các mẫu tế bào sau mỗi bước xử lý (không xử lý trypsin/HA0; xử lý trypsin/HA1-HA2; độ pH 4,9/HA dung hợp) và các phân đoạn của mỗi mẫu xử lý được ủ với mAb CR9114 trong 1 giờ. Các tế bào sau đó được ủ trong 30 phút với kháng IgG của người gấu phycoerytrin (Southern Biotech) trong BSA 1%. Các tế bào đã nhuộm được phân tích bằng cách sử dụng FACS Canto với phần mềm FACS Diva (Becton Dickinson).

Sự liên kết FACS của các IgG1 với bề mặt được biểu hiện HA là sau khi xử lý theo thứ tự bằng trypsin và môi trường đệm có độ pH 4,9 và được thể hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm liên kết với HA không được xử lý (A). Xem Fig.1A.

Kháng thể CR9114 thể hiện mức liên kết giảm đáng kể sau khi dịch chuyển pH, chỉ ra tính đặc hiệu đối với epitop có mặt chỉ trước khi sự thay đổi cấu hình do pH thấp gây ra của phân tử HA.

Nói theo cách khác, để thử nghiệm xem các IgG có thể phong bế sự thay đổi cấu hình của HA do pH thấp gây ra hay không, kháng thể CR9114 được bổ sung trước bước tạo pH thấp. Các mẫu xử lý liên tiếp được tách và nhuộm bằng kháng IgG của người gấu

phycoerythrin (Southern Biotech). Các tế bào đã nhuộm được phân tích bằng cách sử dụng FACS Canto bằng phần mềm FACS Diva (Becton Dickinson). Xem Fig.1B.

Kháng thể CR9114 thể hiện mức liên kết còn lại cao với các HA khác nhau sau khi dịch chuyển pH chỉ ra rằng khi các kháng thể này được liên kết với phân tử HA, sự thay đổi cấu hình do pH thấp gây ra không xảy ra.

Ví dụ 8

Đo ái lực của các Fab ở các HA khác nhau của virus cúm và B.

HA tái tổ hợp hòa tan của A/New Caledonia/20/1999 (H1), A/Brisbane/59/2007 (H1), A/Wisconsin/67/2005 (H3), A/Brisbane/10/2007 (H3, B/Florida/4/2006 (B), B/Brisbane/60/2008 (B) và B/Malaysia/2506/2004 (B) được tạo ra bằng cách sử dụng các vector baculovirus trong các tế bào côn trùng được mua từ hãng Protein Sciences Corp (CT, USA) và được biotin hóa ở nhiệt độ phòng (room temperature - RT) trong 40 phút bằng cách sử dụng EZ-link sulfo-NHS-LC-LC-biotin (Pierce). Bước trao đổi đệm sang PBS được thực hiện bằng cách sử dụng các bộ lọc Amicon Ultra Centrifugal Filters 0,5 ml (Millipore). HA được biotin hóa được liên kết với các bộ cảm biến Streptavidin ở 37°C trong 1200 giây. Mức độ kết hợp của mảnh Fab của CR9005, CR9112, CR9113 và CR9114 với HA được đo trên Octet QK (ForteBio) trong 700 giây ở 37°C bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với kháng thể 100 nM trong đệm động học 1x (ForteBio). Mức phân ly của các mảnh Fab được đánh giá bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với đệm động học 1x trong 9000 giây ở 37°C. Các mảnh Fab của CR9005, CR9112, CR9113 và CR9114 tất cả liên kết với ái lực từ micro đến pico-mol với H1, H3 và HA của virus cúm B.

Ví dụ 9

Cạnh tranh để liên kết với các kháng thể liên kết vùng thân khác

HA tái tổ hợp hòa tan của A/New Caledonia/20/1999 (H1N1) và A/Wisconsin/67/2005 (H3N2) được tạo ra bằng cách sử dụng các vector baculovirus trong các tế bào côn trùng được mua từ hãng Protein Sciences Corp (CT, USA) và được biotin hóa ở nhiệt độ phòng (RT) trong 40 phút bằng cách sử dụng EZ-link sulfo-NHS-LC-LC-biotin (Pierce). Bước trao đổi đệm sang PBS được thực hiện bằng cách sử dụng các bộ lọc Amicon

Ultra 0,5 ml Centrifugal Filters (Millipore). HA được biotin hóa được liên kết với các bộ cảm biến Streptavidin ở 37°C trong 1200 giây. Mức độ kết hợp của các kháng thể CR9114 và CR6261 với H1 HA được đo trên Octet QK (ForteBio) trong 700 giây ở 37°C bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với kháng thể 100 nM trong đệm động học 1x (ForteBio) sau đó mức liên kết bổ sung được đánh giá bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với kháng thể thứ hai (100 nM trong đệm động học 1x) với sự có mặt của kháng thể thứ nhất (100 nM) trong 700 giây ở 37°C. Để đối chứng, mAb CR9020, liên kết với đầu hình cầu của H1 cũng được đo. Mức liên kết của các kháng thể CR9114 và CR8020 với H3 HA được đo trên Octet QK (ForteBio) trong 900 giây ở 37°C bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với kháng thể 100 nM trong đệm động học 1x (ForteBio) sau đó bậc của mức liên kết bổ sung được đánh giá bằng cách cho các bộ cảm biến tiếp xúc với kháng thể thứ hai (100 nM trong đệm động học 1x) trong sự có mặt của kháng thể thứ nhất (100 nM) trong 900 giây ở 37°C. Để đối chứng, mAb CR8057, liên kết với đầu hình cầu của H3 cũng được đo.

CR9114 cạnh tranh với CR6261 để liên kết với H1 HA và cạnh tranh với CR8020 để liên kết với H3 HA. CR9114 do đó có nhiều khả năng liên kết với epitop trùng lặp với cả hai epitop CR6261 và CR8020 trong vùng thân của HA. (Xem Fig.2)

Ví dụ 10

Hoạt tính phòng ngừa của kháng thể đơn dòng IgG của người CR9114 đối với liều gây chết của virus cúm B in vivo

Nghiên cứu được thực hiện để kiểm tra tác dụng phòng ngừa của kháng thể đơn dòng CR9114 chống lại liều gây chết bằng virus cúm B *in vivo*. MAb CR9114 được kiểm tra về hiệu quả phòng ngừa trong mô hình chuột dùng liều gây chết bằng virus cúm thích ứng với chuột B/Florida/04/2006 (Central Veterinary Institute (CVI), Lelystad, Hà Lan). Virus B/Florida/04/2006 được làm thích ứng với chuột bằng 5 lần cấy chuyển phổi sang phổi. Cho virus cúm B cấy chuyển lần 5 thích ứng với chuột này sinh sản trong trứng gà có phôi trong phòng thí nghiệm của CVI. Cho tất cả các con chuột (Balb/c, chuột cái, 6-8 tuần tuổi, n=10 mỗi nhóm) thích nghi với môi trường và duy trì trong khoảng thời gian ít nhất 4 ngày trước khi bắt đầu thí nghiệm. MAb CR9114 được định liều lượng ở 15 mg/kg qua đường trong tĩnh mạch qua đường tĩnh mạch đuôi (*vena coccygeus*) ở ngày thứ -1 trước khi dùng liều

quyết định, giả định rằng khối lượng trung bình là 18 g cho mỗi con chuột và thể tích liều cố định là 0,2 mL. Nhóm đối chứng dùng liều đối chứng tá được lỏng. Tiếp theo, cho chuột dùng liều quyết định ở ngày 0 bằng 25 LD₅₀ virus cúm B B/Florida/04/2006 virus cúm B bằng cách tiêm vào mũi. Các dấu hiệu lâm sàng và thể trọng được xác định hàng ngày từ ngày -1 trước khi dùng liều quyết định đến ngày 8. Các dấu hiệu lâm sàng được tính điểm bằng hệ thống tính điểm (0=không có dấu hiệu lâm sàng; 1=lông xù; 2=lông xù, kém hoạt động trong quá trình xử lý; 3=lông xù, cuộn tròn, thở nặng nhọc, kém hoạt động trong quá trình xử lý; 4=lông xù, cuộn tròn, thở nặng nhọc, không phản ứng với các thao tác/xử lý). Ở điểm 4, chuột được gây chết nhân đạo.

Tất cả các con chuột đều nhanh nhẹn và trông khỏe mạnh mà không có dấu hiệu bệnh trong quá trình thích nghi với môi trường. Fig.3A thể hiện tỷ lệ sống của chuột, sau khi dùng mAb. Chuột dùng liều 15 mg/kg mAb CR9114 thể hiện tỷ lệ sống 100%, trong khi nhóm đối chứng mAb có tỷ lệ sống là 50%.

Trên Fig.3B, mức độ thay đổi thể trọng trung bình của chuột trong thời gian nghiên cứu 8 ngày sau khi sử dụng mAb được thể hiện. Ở nhóm dùng mAb CR9114, chuột không giảm cân sau thời gian nghiên cứu 8 ngày, trong khi đó quan sát thấy chuột giảm cân ở nhóm đối chứng tá được lỏng. Điểm số lâm sàng trung vị của chuột được thể hiện trên Fig.3C. Trong số các con chuột được điều trị bằng 15 mg/kg mAb CR9114 ở ngày thứ -1 trước liều quyết định, tất cả các con chuột đều sống và không có con nào có dấu hiệu lâm sàng baaft kỳ trong thời gian quan sát (từ ngày 0 đến ngày 8 sau khi nhiễm bệnh). Các kết quả này cho thấy rằng kháng thể kháng virus cúm của người CR9114, được nhận dạng và phát triển như được bộc lộ ở đây, có khả năng phòng ngừa liều gây chết của virus cúm B *in vivo*. Khi được sử dụng một ngày trước khi gây nhiễm ở liều lượng 15 mg/kg hoặc cao hơn, mAb CR9114 có thể ngăn ngừa hoàn toàn dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhiễm virus cúm B ở chuột.

Bảng 1. Khuếch đại vòng thứ nhất đối với V κ , V λ và VH

Tên của đoạn mỗi	Trình tự nucleotit của đoạn mỗi	SEQ ID NO:
OK1 (HuVK1B)	GAC ATC CAG WTG ACC CAG TCT CC	65
OK2 (HuVK2)	GAT GTT GTG ATG ACT CAG TCT CC	66
OK3 (HuVK2B2)	GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CC	67
OK4 (HuVK3B)	GAA ATT GTG WTG ACR CAG TCT CC	68
OK5 (HuVK5)	GAA ACG ACA CTC ACG CAG TCT CC	69
OK6 (HuVK6)	GAA ATT GTG CTG ACT CAG TCT CC	70
OCK (HuCK)	ACA CTC TCC CCT GTT GAA GCT CTT	71
OL1 (HuVL1A) *	CAG TCT GTG CTG ACT CAG CCA CC	72
OL1 (HuVL1B) *	CAG TCT GTG YTG ACG CAG CCG CC	73
OL1 (HuVL1C) *	CAG TCT GTC GTG ACG CAG CCG CC	74
OL2 (HuVL2B)	CAG TCT GCC CTG ACT CAG CC	75
OL3 (HuVL3A)	TCC TAT GWG CTG ACT CAG CCA CC	76
OL4 (HuVL3B)	TCT TCT GAG CTG ACT CAG GAC CC	77
OL5 (HuVL4B)	CAG CYT GTG CTG ACT CAA TC	78
OL6 (HuVL5)	CAG GCT GTG CTG ACT CAG CCG TC	79
OL7 (HuVL6)	AAT TTT ATG CTG ACT CAG CCC CA	80
OL8 (HuVL7/8)	CAG RCT GTG GTG ACY CAG GAG CC	81
OL9 (HuVL9) #	CWG CCT GTG CTG ACT CAG CCM CC	82
OL9 (HuVL10) #	CAG GCA GGG CTG ACT CAG	83
OCL (HuCL2) X	TGA ACA TTC TGT AGG GGC CAC TG	84
OCL (HuCL7) X	AGA GCA TTC TGC AGG GGC CAC TG	85
OH1 (HuVH1B7A) +	CAG RTG CAG CTG GTG CAR TCT GG	86
OH1 (HuVH1C) +	SAG GTC CAG CTG GTR CAG TCT GG	87
OH2 (HuVH2B)	CAG RTC ACC TTG AAG GAG TCT GG	88
OH3 (HuVH3A)	GAG GTG CAG CTG GTG GAG	89
OH4 (HuVH3C)	GAG GTG CAG CTG GTG GAG WCY GG	90
OH5 (HuVH4B)	CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GG	91
OH6 (HuVH4C)	CAG STG CAG CTG CAG GAG TCS GG	92
OH7 (HuVH6A)	CAG GTA CAG CTG CAG CAG TCA GG	93
OCM (HuCIgM)	TGG AAG AGG CAC GTT CTT TTC TTT	94

* Trộn theo tỷ lệ 1:1:1

Trộn theo tỷ lệ 1:1

X Trộn theo tỷ lệ 1:1

+ Trộn theo tỷ lệ 1:1

Bảng 2. Khuếch đại vòng thứ hai đối với V κ appa, V λ mbda và VH

Tên của đoạn mỗi	Trình tự nucleotit của đoạn mỗi	SEQ ID NO
OK1S (HuVK1B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAC ATC CAG WTG ACC CAG TCT CC	95
OK2S (HuVK2-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAT GTT GTG ATG ACT CAG TCT CC	96
OK3S (HuVK2B2-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAT ATT GTG ATG ACC CAG ACT CC	97
OK4S (HuVK3B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ATT GTG WTG ACR CAG TCT CC	98
OK5S (HuVK5-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ACG ACA CTC ACG CAG TCT CC	99
OK6S (HuVK6-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG GAA ATT GTG CTG ACT CAG TCT CC	100
OJK1 (HuJK1-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT TTC CAC CTT GGT CCC	101
OJK2 (HuJK2-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT CTC CAG CTT GGT CCC	102
OJK3 (HuJK3-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT ATC CAC TTT GGT CCC	103
OJK4 (HuJK4-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT GAT CTC CAC CTT GGT CCC	104
OJK5 (HuJK5-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACG TTT AAT CTC CAG TCG TGT CCC	105
OL1S (HuVL1A-SAL) *	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTG CTG ACT CAG CCA CC	106
OL1S (HuVL1B-SAL) *	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTG YTG ACG CAG CCG CC	107
OL1S (HuVL1C-SAL) *	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GTC GTG ACG CAG CCG CC	108
OL2S (HuVL2B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG TCT GCC CTG ACT CAG CC	109
OL3S (HuVL3A-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG TCC TAT GWG CTG ACT CAG CCA CC	110
OL4S (HuVL3B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG TCT TCT GAG CTG ACT CAG GAC CC	111
OL5S (HuVL4B-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG CYT GTG CTG ACT CAA TC	112

OL6S (HuVL5-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG GCT GTG CTG ACT CAG CCG TC	113
OL7S (HuVL6-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG AAT TTT ATG CTG ACT CAG CCC CA	114
OL8S (HuVL7/8-SAL)	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG RCT GTG GTG ACY CAG GAG CC	115
OL9S (HuVL9-SAL) #	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CWG CCT GTG CTG ACT CAG CCM CC	116
OL9S (HuVL10-SAL) #	TGA GCA CAC AGG TCG ACG CAG GCA GGG CTG ACT CAG	117
OJL1 (HuJL1-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC TAG GAC GGT GAC CTT GGT CCC	118
OJL2 (HuJL2/3-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC TAG GAC GGT CAG CTT GGT CCC	119
OJL3 (HuJL7-NOT)	GAG TCA TTC TCG ACT TGC GGC CGC ACC GAG GAC GGT CAG CTG GGT GCC	120
OH1S (HuVH1B-SFI) +	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG RTG CAG CTG GTG CAR TCT GG	121
OH1S (HuVH1C-SFI) +	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC SAG GTC CAG CTG GTR CAG TCT GG	122
OH2S (HuVH2B-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG RTC ACC TTG AAG GAG TCT GG	123
OH3S (HuVH3A-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC GAG GTG CAG CTG GTG GAG	124
OH4S (HuVH3C-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC GAG GTG CAG CTG GTG GAG WCY GG	125
OH5S (HuVH4B-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG GTG CAG CTA CAG CAG TGG GG	126
OH6S (HuVH4C-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG STG CAG CTG CAG GAG TCS GG	127
OH7S (HuVH6A-SFI)	GTC CTC GCA ACT GCG GCC CAG CCG GCC ATG GCC CAG GTA CAG CTG CAG CAG TCA GG	128
OJH1 (HuJH1/2-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC RGT GAC CAG GGT GCC	129
OJH2 (HuJH3-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC CAT TGT CCC	130
OJH3 (HuJH4/5-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC CAG GGT TCC	131
OJH4 (HuJH6-XHO)	GAG TCA TTC TCG ACT CGA GAC GGT GAC	132

22250

	CGT GGT CCC	
--	-------------	--

* Trộn theo tỷ lệ 1:1:1

Trộn theo tỷ lệ 1:1

+ Trộn theo tỷ lệ 1:1

Bảng 3. Tổng quan về khuếch vòng thứ hai đối với vùng VL

Mẫu	Đoạn mỗi đầu 5'	Đoạn mỗi đầu 3'	Sản phẩm	Chung về PK/PL (%)	Tổ hợp	Chung về VL (%)
K1	OK1S	OJK1	K1J1	25	PK1	30
	OK1S	OJK2	K1J2	25		
	OK1S	OJK3	K1J3	10		
	OK1S	OJK4	K1J4	25		
	OK1S	OJK5	K1J5	15		
K2	OK2S	OJK1	K2J1	25	PK2	4
	OK2S	OJK2	K2J2	25		
	OK2S	OJK3	K2J3	10		
	OK2S	OJK4	K2J4	25		
	OK2S	OJK5	K2J5	15		
K3	OK3S	OJK1	K3J1	25	PK3	1
	OK3S	OJK2	K3J2	25		
	OK3S	OJK3	K3J3	10		
	OK3S	OJK4	K3J4	25		
	OK3S	OJK5	K3J5	15		
K4	OK4S	OJK1	K4J1	25	PK4	19
	OK4S	OJK2	K4J2	25		
	OK4S	OJK3	K4J3	10		
	OK4S	OJK4	K4J4	25		
	OK4S	OJK5	K4J5	15		
K5	OK5S	OJK1	K5J1	25	PK5	1
	OK5S	OJK2	K5J2	25		
	OK5S	OJK3	K5J3	10		
	OK5S	OJK4	K5J4	25		
	OK5S	OJK5	K5J5	15		
K6	OK6S	OJK1	K6J1	25	PK6	5
	OK6S	OJK2	K6J2	25		
	OK6S	OJK3	K6J3	10		
	OK6S	OJK4	K6J4	25		
	OK6S	OJK5	K6J5	15		
L1	OL1S	OJL1	L1J1	30	PL1	14
	OL1S	OJL2	L1J2	60		
	OL1S	OJL3	L1J3	10		
	OL2S	OJL1	L2J1	30		

L2	OL2S	OJL2	L2J2	60	PL2	10
	OL2S	OJL3	L2J3	10		
L3	OL3S	OJL1	L3J1	30	PL3	10
	OL3S	OJL2	L3J2	60		
	OL3S	OJL3	L3J3	10		
L4	OL4S	OJL1	L4J1	30	PL4	1
	OL4S	OJL2	L4J2	60		
	OL4S	OJL3	L4J3	10		
L5	OL5S	OJL1	L5J1	30	PL5	1
	OL5S	OJL2	L5J2	60		
	OL5S	OJL3	L5J3	10		
L6	OL6S	OJL1	L6J1	30	PL6	1
	OL6S	OJL2	L6J2	60		
	OL6S	OJL3	L6J3	10		
L7	OL7S	OJL1	L7J1	30	PL7	1
	OL7S	OJL2	L7J2	60		
	OL7S	OJL3	L7J3	10		
L8	OL8S	OJL1	L8J1	30	PL8	1
	OL8S	OJL2	L8J2	60		
	OL8S	OJL3	L8J3	10		
L9	OL9S	OJL1	L9J1	30	PL9	1
	OL9S	OJL2	L9J2	60		
	OL9S	OJL3	L9J3	10		
					VL	100%

Bảng 4. Tổng quan về khuếch đại vòng thứ hai đối với vùng VH

Mẫu	Đoạn mỗi đầu 5'	Đoạn mỗi đầu 3'	Sản phẩm	Chung về PK/PL (%)	Tổ hợp	Chung về VH (%)
H1	OH1S	OJH1	H1J1	10	PH1	25
	OH1S	OJH2	H1J2	10		
	OH1S	OJH3	H1J3	60		
	OH1S	OJH4	H1J4	20		
H2	OH2S	OJH1	H2J1	10	PH2	2
	OH2S	OJH2	H2J2	10		
	OH2S	OJH3	H2J3	60		
	OH2S	OJH4	H2J4	20		
H3	OH3S	OJH1	H3J1	10	PH3	25
	OH3S	OJH2	H3J2	10		
	OH3S	OJH3	H3J3	60		
	OH3S	OJH4	H3J4	20		
H4	OH4S	OJH1	H4J1	10	PH4	25
	OH4S	OJH2	H4J2	10		
	OH4S	OJH3	H4J3	60		
	OH4S	OJH4	H4J4	20		
H5	OH5S	OJH1	H5J1	10	PH5	2
	OH5S	OJH2	H5J2	10		
	OH5S	OJH3	H5J3	60		
	OH5S	OJH4	H5J4	20		
H6	OH6S	OJH1	H6J1	10	PH6	20
	OH6S	OJH2	H6J2	10		
	OH6S	OJH3	H6J3	60		
	OH6S	OJH4	H6J4	20		
H7	OH7S	OJH1	H7J1	10	PH7	1
	OH7S	OJH2	H7J2	10		
	OH7S	OJH3	H7J3	60		
	OH7S	OJH4	H7J4	20		
					VH	100%

Bảng 5: Hoạt tính liên kết chéo của kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn được lọc vô trùng và kết tủa bằng PEG/NACl với HA của các typ phụ khác nhau, như được đo bằng ELISA. + = liên kết (>4x cơ sở); +/- = liên kết thấp (2-4x cơ sở) - = không phát hiện liên kết; H1 = HA của typ phụ cúm A H1; H3 = HA của typ phụ cúm A H3; H5 = HA của typ phụ cúm A H5; H7 = HA của typ phụ cúm A H7; B = HA của virus cúm B; Rabies = Glycoprotein của virus Rabies virus (đối chứng âm).

	Phage midi Elisa					
	H1	H3	H5	H7	B	Rabies
sc09-003	+	+	+	+	+	-
sc09-004	+	+	+	+	+	-
sc09-005	+	+	+	+	+	-
sc09-006	+	+	+	+	+	-
sc09-007	+	+/-	+	+	+/-	-
sc09-008	+	+/-	+	+	+/-	-
sc09-009	+	+/-	+	+	+/-	-
sc09-010	+	+	+	+	+/-	-
sc09-011	+	+	+	+	+	-
sc09-012	+	+	+	+	-	-
sc09-029	+	+/-	+	+	-	-
sc09-030	+	+	+	+	+	-
sc09-031	+	+/-	+	+	-	-
sc09-112	+	+	+	+	+	-
sc09-113	+	+	+	+	+	-
sc09-114	+	+	+	+	+	-

Bảng 6. Phân tích FACS của kháng thể thể thực khuẩn chuỗi đơn được lọc vô trùng và kết tủa bằng PEG/NaCl. + = liên kết (>4x cơ sở); +/- = liên kết thấp (2-4x cơ sở) - = không phát hiện liên kết; PER.C6 = tế bào PER.C6 không được chuyển nhiễm (đối chứng); mH1, mH3, mH7 = liên kết màng HA tương ứng của typ phụ H1, H3 và H7.

	Phage midi Facs (% gated UL)			
	PerC6	mH1	mH3	mH7
sc09-003	-	+	+	+
sc09-004	-	+	+	+
sc09-005	-	+	+	+
sc09-006	-	+	+	+
sc09-007	-	+	+/-	+
sc09-008	-	+	+/-	+
sc09-009	-	+	+/-	+
sc09-010	-	+	+	+
sc09-011	-	+	+	+
sc09-012	-	+	+	+
sc09-029	-	+	-	+/-
sc09-030	-	+	+	+
sc09-031	-	+	-	+/-
sc09-112	-	+	+	+
sc09-113	-	+	+	+
sc09-114	-	+	+	+

Bảng 7. Dữ liệu về các vùng CDR của globulin miễn dịch đặc hiệu HA. SEQ ID NO được đề trong ngoặc đơn.

Ig#	VH	HC CDR1	HC CDR2	HC CDR3	VL	LC CDR1	LC CDR2	LC CDR3
CR9003	IGHV1-69*06	GGTSNNFG (133)	ISPIFGST (134)	ARHGNYFYSGMDL (135)	IGLV3-21*02	NVGSNS (136)	DDR (137)	QVWDSSSDHHRV (138)
CR9004	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	VSPIFGST (140)	ARHGNYNNSGMDV (141)	IGLV1-44*01	DSNIGRRS (142)	SND (143)	AAWDDSLKGAV (144)
CR9005	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDL (145)	IGLV2-14*01	SSDVGGYNY (146)	DVS (174)	CSYAGSAKGV (147)
CR9006	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDL (145)	IGLV3-21*02	NIGSKT (148)	GDS (149)	QVWDSSSDHHPGAV (150)
CR9007	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGSA (151)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV1-44*01	SSNIGSNT (153)	GDD (154)	ATWDDSLNGHV (155)
CR9008	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV3-21*02	NIGSKT (148)	GDS (149)	QVWDSSSDHHPGAV (150)
CR9009	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGKV1-12*01	QHISW (156)	SAS (157)	QQANSFFLT (158)
CR9010	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV3-21*02	NIGSKT (148)	VDS (159)	QVWDNSDHPGAV (160)
CR9011	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGSA (151)	ARHGNYYYSGTDV (161)	IGLV1-44*01	DSNIGRRS (142)	SND (143)	AAWDDSLKGAV (144)
CR9012	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGSA (151)	ARHGTYYYSGMDV (162)	IGLV1-40*02	SSNIGAGYD (163)	GNN (164)	QSYDQNLSEGV (165)
CR9029	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGKV3-20*01	QSVSSY (166)	GAS (167)	QQYGSSPFA (168)
CR9030	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV3-21*02	NIGSKS (169)	GDS (149)	QVWDSSSDHHPGAV (150)
CR9031	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYNNSGMDV (141)	IGLV1-40*01	SSNIGAGYD (163)	DNN (169)	QSYDSGLSASPYV (170)
CR9112	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV1-40*01	SANIGAGYD (171)	GNN (164)	QSYDSSLGAL (172)
CR9113	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDL (145)	IGLV1-44*01	DSNIGRRS (142)	SND (143)	AAWDASLSGPV (173)
CR9114	IGHV1-69*06	GGTSNNYA (139)	ISPIFGST (134)	ARHGNYYYSGMDV (152)	IGLV1-44*01	DSNIGRRS (142)	SND (143)	AAWDDSLKGAV (144)

Bảng 8. Bảng so sánh mức độ tương đồng của trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

A.

Phân trăm tương đồng	Sự khác biệt của axit amin ở chuỗi nặng																
	SC09-007	SC09-011	SC09-112	SC09-010	SC09-029	SC09-008	SC09-030	SC09-114	SC09-009	SC09-004	SC09-031	SC09-005	SC09-006	SC09-012	SC09-113	SC09-003	
		2	3	5	5	6	5	4	5	5	6	7	9	3	11	15	
	98,4		5	5	5	6	7	6	7	7	8	9	9	3	13	15	
	97,5	95,9		2	2	3	2	1	2	2	3	4	6	6	8	12	
	95,9	95,9	98,4		0	3	4	3	4	4	5	6	4	6	10	10	
	95,9	95,9	98,4	100,0		3	4	3	4	4	5	6	4	6	10	10	
	95,0	95,0	97,5	97,5	97,5		3	2	3	5	6	5	5	7	9	11	
	95,9	94,2	98,4	96,7	96,7	97,5		1	2	4	5	4	6	8	6	12	
	96,7	95,0	99,2	97,5	97,5	98,4	99,2		1	3	4	3	5	7	7	11	
	95,9	94,2	98,4	96,7	96,7	97,5	98,4	99,2		4	5	4	6	8	8	12	
	95,9	94,2	98,4	96,7	96,7	95,9	96,7	97,5	96,7		3	6	8	8	10	14	
	95,0	93,4	97,5	95,9	95,9	95,0	95,9	96,7	95,9	97,5		5	7	9	11	15	
	94,2	92,6	96,7	95,0	95,0	95,9	96,7	97,5	96,7	95,0	95,9		2	8	6	10	
	92,6	92,6	95,0	96,7	96,7	95,9	95,0	95,9	95,0	93,4	94,2	98,4		8	8	8	
	97,5	97,5	95,0	95,0	95,0	94,2	93,4	94,2	93,4	93,4	92,6	93,4	93,4		12	14	
90,9	89,3	93,4	91,7	91,7	92,6	95,0	94,2	93,4	91,7	90,9	95,0	93,4	90,1		8		
87,6	87,6	90,1	91,7	91,7	90,9	90,1	90,9	90,1	88,4	87,6	91,7	93,4	88,4	93,4			

B.

Sự khác biệt của axit amin ở chuỗi nhẹ																	
	SC09-011		0	2	7	14	29	26	34	44	47	47	45	52	47	62	64
	SC09-114	100,0		2	7	14	29	26	34	44	47	47	45	52	47	62	64
	SC09-004	98,2	98,2		5	16	27	24	32	42	49	49	47	54	49	62	64
	SC09-113	93,6	93,6	95,5		17	25	22	29	41	46	46	44	51	47	62	64
	SC09-007	87,3	87,3	85,5	84,6		26	25	32	42	41	41	41	47	43	61	61
	SC09-012	73,9	73,9	75,7	77,5	76,6		9	13	39	48	48	47	52	48	61	62
	SC09-112	76,6	76,6	78,4	80,2	77,5	91,9		13	37	45	45	44	51	45	60	60
	SC09-031	69,9	69,9	71,7	74,3	71,7	88,5	88,5		37	50	50	49	53	46	60	62
	SC09-005	60,4	60,4	62,2	63,1	62,2	64,9	66,7	67,3		55	55	54	56	46	64	63
	SC09-006	58,0	58,0	56,3	58,9	63,4	57,5	60,2	55,8	51,3		0	3	7	17	64	61
	SC09-008	58,0	58,0	56,3	58,9	63,4	57,5	60,2	55,8	51,3	100,0		3	7	17	64	61
	SC09-030	59,8	59,8	58,0	60,7	63,4	58,4	61,1	56,6	52,2	97,3	97,3		10	14	62	59
	SC09-010	53,6	53,6	51,8	54,5	58,0	54,0	54,9	53,1	50,4	93,6	93,6	90,9		22	67	67
	SC09-003	57,7	57,7	55,9	57,7	61,3	57,1	59,8	59,3	58,6	84,6	84,6	87,3	80,0		62	56
	SC09-009	45,1	45,1	45,1	45,1	46,0	46,5	47,4	47,4	43,4	42,9	42,9	44,6	40,2	44,1		34
	SC09-029	43,4	43,4	43,4	43,4	46,0	45,6	47,4	45,6	44,3	45,5	45,5	47,3	40,2	49,6	68,2	
Phân trăm tương đồng																	

Bảng 9. Phản ứng liên kết chéo của các IgG, như được đo bằng ELISA và FACS. H1 = tái tổ hợp hòa tan của A/New Caledonia/20/1999 H1 HA; H3 = tái tổ hợp hòa tan của A/Wisconsin/67/2005 H3 HA; H5 = tái tổ hợp hòa tan của A/Việt Nam/1203/04 H5 HA; H7 = tái tổ hợp hòa tan của A/Hà Lan/219/2003 H7 HA; H9 = tái tổ hợp hòa tan của A/Hồng Kông/1073/99 H9 HA; B = tái tổ hợp hòa tan của B/Ohio/01/05 cúm B HA; Rabies = rabies glycoprotein; PER.C6 = tế bào PER.C6 không được chuyển nhiễm (đối chứng); mH1 = PER.C6 biểu hiện A/New Caledonia/20/1999 H1 HA; mH3 = PER.C6 biểu hiện A/Wisconsin/67/2005 H3 HA; mH7 = PER.C6 biểu hiện A/Hà Lan/219/2003 H7 HA; ND = không được thực hiện. + = liên kết (>10x cơ sở); +/- = liên kết thấp (2-10x cơ sở) - = không phát hiện liên kết.

	IgG Elisa							IgG Facs			
	H1	H3	H5	H7	H9	B	Rabies	PerC6	mH1	mH3	mH7
CR9005	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
CR9030	+	+	+	+	+	+/-	-	-	+	+	+
CR9112	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
CR9113	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
CR9114	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+
CR4098	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

Bảng 10. Hoạt tính trung hòa chéo của các IgG; Độ chuẩn (tính bằng $\mu\text{g/ml}$) là các trị số IC50 như được xác định theo phương pháp Spearman-Kärber của các thí nghiệm được lặp lại ít nhất hai lần; >100 = không trung hòa ở nồng độ thử nghiệm cao nhất (100 $\mu\text{g/ml}$).

	Typ phụ	Chủng	CR9005	CR9112	CR9113	CR9114
Nhóm I	H1	A/WSN/33	1,1	0,9	1,1	1,1
		A/New Caledonia/20/99	2,6	1,9	4,4	3,7
		A/Solomon Islands/3/2006	1,4	1,3	2,2	1,8
		A/Brisbane/59/2007	3,4	2	3,1	2,6
		A/California/7/2009	0,7	0,5	0,3	0,3
	H2	A/Env/MPU3156/05	8,8	6,3	8,8	8,8
	H5	A/Hồng Kông/156/97	0,8	0,7	0,9	0,4
		A/EW/MPF461/07	10,5	10,5	8,8	10,5
	H6	A/EW/MPD411/07	29,7	10,5	17,7	10,5
	H8	A/EW/MPH571/08	8,8	8,8	8,8	8,8
	H9	A/Hong Kong/1073/99	6,3	3,7	3,7	4,4
		A/Ck/HK/SSP176/09	4,4	4,4	6,3	6,3
Nhóm II	H3	A/Hong Kong/1/68	42	27,6	22,3	19
		A/Johannesburg/33/94	17,7	13,8	32,4	21,9
		A/Panama/2007/1999	28,2	47,5	47,5	39,9
		A/Hiroshima/52/2005	22,9	10,5	13,6	12,5
		A/Wisconsin/67/2005	35,4	29,7	35,4	32,4
		A/Brisbane/10/2007	11,2	5,6	9,4	5,6
	H4	A/WF/MPA 892/06	1,2	0,8	1,3	0,8
	H7	A/Mallard/Hà Lan/12/2000	9,6	6,3	6,3	4,8
		A/New York/107/2003	> 100	> 100	> 100	> 100
	H10	A/Chick/Đức/N/49	29,6	26,5	19,8	15,7
	H14	A/Mallard/Astrakhan/263/1982	> 100	> 100	> 100	> 100

Trình tự

>SC09-003 VH ADN (SEQ ID NO: 1)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGGCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAACAACCTTTGGTATCAGCTGGGTACGACAGGCCCTGGCCAAGGCCTTGAGTGGATGGGCGGGATCAGCCCAA
TCTTTGGTTCGACAGTCTACGCACAGAAATTTAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCACACACTGCCTAC
ATGGAGATGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTCTATTTCTGTGCGAGGCACGGAAATTATTATTTCTACTCCGG
TATGGACCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC

>SC09-003 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 2)

EVQLVESGAIEVKKAGSSVKVSKSSGGTSNNFGISWVRQAPGQGLEWMGGISPIFGSTVYAQKFQGRVTISADIFSHYAY
MEMNSLTSEDYAVYFCARHGNYFYSGMDLWGQGTITV

>SC09-003 VL ADN (SEQ ID NO: 3)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCACGATTTCTGTGGGGGAGACAACGT
TGGAAGTAACAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCTGCTATGATGATCGCGACCGAC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCTGAAGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTACTGTGAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCGAGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGTACCGT
CCTAG

>SC09-003 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 4)

SYVLTQPPSVSVAPGQTATISCGGDNVGSNSVHWYQQKPGQAPVLRVYDDRRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDSSSDHRVFGTGTKVTVL

>SC09-004 VH ADN (SEQ ID NO: 5)

CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGCGG
CACCTCCAATAACTATGCCATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGGTGAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGTCTGACATCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCGAGACACGGGAATTATTATTACAACCTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC

>SC09-004 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 6)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKSSGGTSNNYAIWVRQAPGQGLDWMGGVSPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNYAY
MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYNYSMDVWGQGTITV

>SC09-004 VL ADN (SEQ ID NO: 7)

CAGTCTGTGCTGACGCAGCCGCCCGAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCGTGTTCTGGAAGTGATTC
CAACATCGGGAGAAGAAGTGTAAGTGGTACCAGCAGTTCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTATAGTAACGATC
AGCGGCCCTCAGTGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG

TCTGAAGATGAGGCCGAATATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAAGGGGGCTGTGTTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-004 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 8)

QSVLTQPPAVSGTPGQRVITISCSGSDSNIGRRSVNWWYQQFPGTAPKLLIYSNDQRPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
SEDEAEYYCAAWDDSLKGAVFGGGTQLTVL

>SC09-005 VH ADN (SEQ ID NO: 9)

CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTCAAGAGGCCTGGGTCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGTCTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAACCTATTATTACTACTCCGG
TATGGACCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC

>SC09-005 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 10)

QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTVYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLTSED TAVYFCARHGNYYYYS GMDLWGQGT TTVT

>SC09-005 VL ADN (SEQ ID NO: 11)

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAG
TGACGTGGTGGTTATAACTATGTCTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCAAAGCCCCCAAACCTCCTGATTTTTTGATGTCA
GTGATCGGCCCTCAGGGGTTTCTGATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGCGGACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGACTC
CAGGCTCAGGACGAGGCTGATTATTACTGCTGCTCATATGCAGGTAGTGCCAAGGGCGTCTTCGGAACCTGGGACCAAGGT
CACCGTCCTAG

>SC09-005 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 12)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLLIFDVSDRPSGVSDRFGSKSADTASLTISGL
QAQDEADYYCCSYAGSAKGVFGTGTKVTVL

>SC09-006 VH ADN (SEQ ID NO: 13)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAGGCCTGGGTCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATTAGTTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGTCTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAACCTATTATTACTACTCCGG
TATGGACCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACC

>SC09-006 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 14)

EVQLVESGAIEVKRPGSSVKVCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTVYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLTSED TAVYFCARHGNYYYYS GMDLWGQGT TTVT

>SC09-006 VL ADN (SEQ ID NO: 15)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACAT
TGGAAGTAAAACTGTGCATTGGTACCAGCAGAACTCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCTCTATGGTGATAGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTACTGTCTAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCCGGTGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-006 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 16)

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKTVHWYQQNSGQAPVLVVYGDSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDSSSDHPGAVFGGGTQLTVL

>SC09-007 VH ADN (SEQ ID NO: 17)

CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGAGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGAGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTTCAGCAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTACCGCGGACATATTTTCGAACACAGTGTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-007 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 18)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKSSSGGTSNNYAIISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSAAYAQKFQGRVTITADIFSNTVY
MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYYYSGMDVWGQGTTVTVSS

>SC09-007 VL ADN (SEQ ID NO: 19)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCAGCGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCTTGTCTGGAAGCAGCTC
CAACATCGGAAGTAATACTGTAAACTGGTACCAGCAGGTCCCCGGAACGGCCCCCAAACCTCCTCATCTATGGTGATGATC
AGCGGCCCTCAGGGGTCCTTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG
TCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAACATGGGATGACAGCCTGAATGGTCATGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-007 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 20)

SYVLTQPPSASGTPGQRVITISCSGSSNIGSNTVNWYQQVPGTAPKLLIYGDDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
SEDEADYYCATWDDSLNGHVFGGGTQLTVL

>SC09-008 VH ADN (SEQ ID NO: 21)

GAGGTCCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAGAGTCTCCTGTAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTTCAGCAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-008 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 22)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVRVSKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLTSED TAVYFCARHGNYYYYSGMDVWGQGT TTVTVSS

>SC09-008 VL ADN (SEQ ID NO: 23)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACAT
TGGAAGTAAACTGTGCATTGGTACCAGCAGAACTCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTTCGTCTATGGTGATAGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACCTCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCGAAGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTACTGTCAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCCGGTGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-008 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 24)

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKTVHWYQQNSGQAPVLVVYGDSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDSSSDHPGAVFGGGTQLTVL

>SC09-009 VH ADN (SEQ ID NO: 25)

CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAATCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGGCATCTGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-009 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 26)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLASEDTAVYFCARHGNYYYYSGMDVWGQGT TTVTVSS

>SC09-009 VL ADN (SEQ ID NO: 27)

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTGGGCGAGTCA
GCATATTAGCAGTTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGGAAAGGCCCTCAGCTCCTGATCTATTCTGCATCCCGTT
TGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCT
GAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCCCTCACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAA
AC

>SC09-009 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 28)

DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQHISSWLAWYQQKPGKGPQLLIYSASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQP
EDFATYYCQQANSFPLTFGPGTKVDIK

>SC09-010 VH ADN (SEQ ID NO: 29)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAATTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA

TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCCAACACAGCCTAC
 ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
 TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-010 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 30)

EVQLVESGAIEVKKPGSSVKVCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNYAY
 MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYYYSGMDVWGQGTTVTVSS

>SC09-010 VL ADN (SEQ ID NO: 31)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTCTAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACAT
 YGGAAGTAAACTGTGCATTGGTACCAGCAGAACTCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCGTCTTTGTTGATAGCGACCGTC
 CCTCAGGGATCCATGAGCGATTCTGTGGCTCCAACTCTGGGTCCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGCGTCGAAGCCGGG
 GATGAGGCCGACTATTACTGTCTAGGTGTGGGATAGTAATAGCGATCATCCCGGTGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
 GACCGTCCTCG

>SC09-010 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 32)

SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKTVHWYQQNSGQAPVLVVFVDSRPSGIHERFCGSNSGSTATLTISSVEAG
 DEADYYCQVWDSNSDHPGAVFGGGTQLTVL

>SC09-011 VH ADN (SEQ ID NO: 33)

GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
 CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGGCAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGAGGGATCAGCCCTA
 TCTTTGGTTCAGCAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTACCGCGGACATATTTTCCAACACAGTGTAC
 ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGACACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
 TACGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-011 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 34)

EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSAAYAQKFQGRVTITADIFSNYAY
 MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYYYSGTDVWGQGTTVTVSS

>SC09-011 VL ADN (SEQ ID NO: 35)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCGAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCGTGTTCTGGAAGTGATTC
 CAACATCGGGAGAAGAAGTGTAAGTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCAACTCCTCATCTATAGTAACGATC
 AGCGGCCCTCAGTGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCACCTCAGCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG
 TCTGAAGATGAGGCCGAATATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAAGGGGGCTGTGTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
 GACCGTCCTCG

>SC09-011 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 36)

SYVLTQPPAVSGTPGQRTISCSGSDSNIGRRSVNWWYQQFPGTAPKLLIYNDQRPSPVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
 SEDEAEYYCAAWDDSLKGAIVFGGGTQLTVL

>SC09-012 VH ADN (SEQ ID NO: 37)

GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAGGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAATTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGAGGGATCAGCCCTA
TTTTTGGTTCAGCAGTCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTACCGCGGACATATTTTCGAACACAGTGTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGACACGGGACTTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-012 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 38)

EVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSAVYAQKFQGRVTITADIFSNTVY
MELNSLTSEDYAVYYCARHGTYYYYYSGMDVWGQGTITVTVSS

>SC09-012 VL ADN (SEQ ID NO: 39)

CAGTCTGTCGTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTC
CAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGGGACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACA
ACAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTC
CAGGTTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACCAGAACCTGAGTGAGGGGGTCTTCGGCGGAGGGACCAA
GCTGACCGTCTCTAG

>SC09-012 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 40)

QSVVTQPPSVSGAPGQRTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGTAPKLLIYGNNNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL
QVEDEADYYCQSYDQNLSEGVFGGGTKLTVL

>SC09-029 VH ADN (SEQ ID NO: 41)

GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-029 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 42)

EVQLVESGAIEVKKPGSSSVKVSCKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYYYSGMDVWGQGTITVTVSS

>SC09-029 VL ADN (SEQ ID NO: 43)

GAAATTGTGATGACGCAGTCTCCAGGCACCCGTGCTTTGTCTCCTGGGGAAAGAGGCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCA
GAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCA
GGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCT
GAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGGAGCTCACCATTGCTTTTCGGCCCTGGGACCAAGGTGGAGATCAA
A

>SC09-029 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 44)

EIVMTQSPGTLSSLSPGERGTLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFTGSGSGTDFTLTISRLEP
EDFAVYYCQQYGSSPFAFGPGTKVEIK

>SC09-030 VH ADN (SEQ ID NO: 45)

CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-030 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 46)

QMQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNAY
MELNSLTSEDYAVYFCARHGNYYYYSGMDVWGQGTITVTVSS

>SC09-030 VL ADN (SEQ ID NO: 47)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCTCGGTGTGAGTGGCCCCAGGACAGACGGCCAGGATTACCTGTGGGGGAAACAACAT
TGGAAGTAAAGTGTGCACTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCTGTGCTGGTCTGTCTATGGTGATAGCGACCGGC
CCTCAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCTCCAACTCTGGGACCACGGCCACCCTGACCATCAGCAGGGTCTGAAGCCGGG
GATGAGGCCGACTATTACTGTGAGGTGTGGGATAGTAGTAGTGATCATCCCGGTGCTGTGTTCCGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-030 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 48)

SYVLTPPPSVSVAPGQTARITCGNNIGSKSVHWYQQKPGQAPVLVVGSDRPSGIPERFSGSNSGTTATLTISRVEAG
DEADYYCQVWDSSSDHPGAVFGGGTQLTVL

>SC09-031 VH ADN (SEQ ID NO: 49)

CAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGCGAGAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGCGG
CACCTCCAATAACTATGCCATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGTCTGACATCTGAGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCGAGACACGGGAATTATTATTACAACCTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-031 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 50)

QVQLVQSGAEVERPGSSVKVSKSSGGTSNNYAISWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNAY
MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYNSGMDVWGQGTITVTVSS

>SC09-031 VL ADN (SEQ ID NO: 51)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCTC
 CAACATCGGGGCAGGTTATGATGTACACTGGTACCAGCAGCTTCCAGAAACAGCCCCAAACTCCTCATTTATGATAACA
 ACAATCGTCCCTCAGGGGTTTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACTTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTC
 CAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCGGCCTGAGTGCTTCGCCTTATGTCTTCGGAGCTGG
 GACCAAGGTCACCGTCCTAG

>SC09-031 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 52)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVITISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPETAPKLLIYDNNNRPSGVSDRFSGSKSGTSASLAITGL
 QAEDEADYYCQSYDSGLSASPYVFGAGTKVTVL

>SC09-112 VH ADN (SEQ ID NO: 53)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
 CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGACTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
 TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
 ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
 TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-112 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 54)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKSSGGTSNNYAIWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNYAY
 MELNSLTSEDYAVYYCARHGNYYYYSGMDVWVGQGTTVTVSS

>SC09-112 VL ADN (SEQ ID NO: 55)

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGGGGCCCCAGGGCAGAGGGTCACCATCTCCTGCACTGGGAGCAGCGC
 CAACATCGGGGCAGGTTATGATGTCCACTGGTACCAGCAGTTTCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATCTATGGTAACA
 ACAATCGGCCCTCAGGGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCACTGGGCTC
 CAGGCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGCCAGTCCTATGACAGCAGCCTGAGTGGTGCGTTATTCGGCGGAGGGACCAA
 GCTGACCGTCCTAG

>SC09-112 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 56)

QSVLTQPPSVSGAPGQRVITISCTGSSANIGAGYDVHWYQQFPGTAPKLLIYGNNNRPSGVDPDRFSGSKSGTSASLAITGL
 QAEDEADYYCQSYDSSLGALFGGGTKLTVL

>SC09-113 VH ADN (SEQ ID NO: 57)

CAGATGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGGCTGGGTCCCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
 CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGCGGGATCAGTCCAA
 TCTTTGGTTCGACAGTCTACGCACAGAAATTCCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCACACACTGCCTAC
 ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGGCCGCATATTTCTGTGCGAGGCACGGAACTATTATTACTACTCCGG
 TATGGACCTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-113 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 58)

QMQLVQSGAEVKKAGSSSVKVSCKSSGGTSNNYAI SWVRQAPGQGLEWMGGISPIFGSTVYAQKFQGRVTISADIFSHTAY
MELNSLTSED TAAYFCARHGNYYYYSGMDLWGQGT TVTVSS

>SC09-113 VL ADN (SEQ ID NO: 59)

CAGTCTGTGCTGACTCAGCCACCCGCAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCGTGTTCTGGAAGTGATTC
CAACATCGGGAGAAGAAGTGTAAGTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCTCATCTATAGTAACGATC
AGCGGCCCTCAGTGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG
GCTGAGGATGAGGCTGATTATTACTGTGCAGCATGGGATGCCAGCCTGAGTGGTCTGTGTTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-113 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 60)

QSVLTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVN WYQQFPGTAPKLLIYSNDQRPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
AEDEADYYCAAWDASLSGPVFGGTQLTVL

>SC09-114 VH ADN (SEQ ID NO: 61)

CAGGTGCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTCAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAAGTCTCCTGCAAGTCTTCTGGAGG
CACCTCCAATAACTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGCCCTTGAAGTGGATGGGCGGGATCAGCCCTA
TCTTTGGTTCGACAGCCTACGCACAGAAATTCAGGGCAGAGTCACTATTTCCGCGGACATATTTTCGAACACAGCCTAC
ATGGAGCTGAACAGCCTGACATCTGAGGACACGCGCGTATATTTCTGTGCGAGGCACGGGAATTATTATTACTACTCCGG
TATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCGAGC

>SC09-114 VH PROTEIN (SEQ ID NO: 62)

QVQLVQSGAEVKKPGSSSVKVSCKSSGGTSNNYAI SWVRQAPGQGLDWMGGISPIFGSTAYAQKFQGRVTISADIFSNTAY
MELNSLTSED TAAYFCARHGNYYYYSGMDVWGQGT TVTVSS

>SC09-114 VL ADN (SEQ ID NO: 63)

TCCTATGTGCTGACTCAGCCACCCGCAGTGTCTGGGACCCCCGGGCAGAGGGTCACCATCTCGTGTTCTGGAAGTGATTC
CAACATCGGGAGAAGAAGTGTAAGTGGTACCAGCAGTTCCCAGGAACGGCCCCCAAACCTCTCATCTATAGTAACGATC
AGCGGCCCTCAGTGGTCCCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCCGGCACCTCAGCCTCCCTGGCCATCAGTGGGCTCCAG
TCTGAAGATGAGGCCGAATATTACTGTGCAGCATGGGATGACAGCCTGAAGGGGGCTGTGTTTCGGAGGAGGCACCCAGCT
GACCGTCCTCG

>SC09-114 VL PROTEIN (SEQ ID NO: 64)

SYVLTQPPAVSGTPGQRVTISCSGSDSNIGRRSVN WYQQFPGTAPKLLIYSNDQRPSVVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQ
SEDEAEYYCAAWDDSLKGA VFGGTQLTVL

Vecto pIg-C911-HCgamma1 (SEQ ID NO:175)

tgcacggatc gggagatctc ccgatcccct atgggtgcact ctgagtacaa tctgctctga 60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggtcg ctgagtagtg 120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgca tgaagaatct 180

gcttaggggtt aggcgttttg cgctgcttcg ctaggtgggc aatattggcc attagccata 240
ttattcattg gttatatagc ataaatcaat attggctatt ggccattgca tacgttgtat 300
ccatatcata atagtacat ttatattggc tcatgtccaa cattaccgcc atgttgacat 360
tgattattga ctagttatta atagtaatac attacggggc cattagttca tagcccatat 420
atggagttcc gcgttacata acttacggta aatggccccg ctggctgacc gcccaacgac 480
ccccgcccac tgacgtcaat aatgacgtat gttcccatag taacgccaat agggactttc 540
cattgacgtc aatgggtgga gtattttacgg taaactgccc acttggcagt acatcaagtg 600
tatcatatgc caagtacgcc cctattgac gtcaatgacg gtaaattggcc cgctggcat 660
tatgccagat acatgacctt atgggacttt cctacttggc agtacatcta cgtattagtc 720
atcgctatta ccattggtgat gcggttttgg cagtacatca atgggcgtgg atagcggttt 780
gactcacggg gattttccaag tctccacccc attgacgtca atgggagttt gttttggcac 840
caaatcaac gggactttcc aaaatgtcgt aacaactccg cccattgac gcaaatgggc 900
ggtaggcgtg tacgggtgga ggtctatata agcagagctc gtttagtgaa ccgtcagatc 960
gcctggagac gccatccacg ctgttttgac ctccatagaa gacaccggga ccgatccagc 1020
ctccgcggcc gggaacggtg cattggaagc tggcctggat atcctgactc tcttaggtag 1080
ccttgcagaa gttggtcgtg aggcaactgg caggtaagta tcaaggttac aagacaggtt 1140
taaggagatc aatagaaact gggcttgtcg agacagagaa gactccttgcg tttctgatag 1200
gcacctattg gtcttactga catccacttt gcctttctct ccacaggtgt cactcccag 1260
ttcaattaca gctcgccacc atgggatgga gctgtatcat cctcttcttg gtactgctgc 1320
tgcccagacc ggccagtac cttgaccggt gcaccacttt tgatgatgtt caagctccta 1380
attacactca acatacttca tctatgaggg gggtttacta tcctgatgaa attttttagat 1440
cggacactct ttatttaact caggatttat ttcttccatt ttattctaata gttacagggc 1500
ttcatactat taatcatagc tttggcaacc ctgtcatacc ttttaaggat ggtattttatt 1560
ttgctgccac agagaaatca aatgttgtcc gtggttgggt ttttggttct accatgaaca 1620
acaagtcaca gtcggtgatt attattaaca atttactaa tgttggtata cgagcatgta 1680
actttgaatt gtgtgacaac cctttctttg ctgtttctaa acccatgggt acacagacac 1740
atactatgat attcgataat gcatttaatt gcactttcga gtacatatct gatgcctttt 1800
cgcttgatgt ttcagaaaag tcaggtaatt ttaaactctt acgagagttt gtgttttaaaa 1860
ataaagatgg gtttctctat gtttataagg gctatcaacc tatagatgta gttcgtgatc 1920
taccttctgg ttttaacact ttgaaaccta tttttaagtt gcctcttggg attaacatta 1980
caaatttttag agccattctt acagcctttt cacctgctca agacatttgg ggcacgtcag 2040
ctgcagccta ttttggtggc tatttaaagc caactacatt tatgctcaag tatgatgaaa 2100
atggtacaat cacagatgct gttgattgtt ctcaaaatcc acttgctgaa ctcaaagct 2160
ctgttaagag ctttgagatt gacaaaggaa ttaccagac ctctaatttc agggttgttc 2220
cctcaggaga tgttgatgaga ttccctaata ttacaaactt gtgtcctttt ggagaggttt 2280
ttaatgctac taaattccct tctgtctatg catgggagag aaaaaaatt tctaattgtg 2340
ttgctgatta ctctgtgctc tacaactcaa catttttttc aacctttaag tgctatggcg 2400
tttctgccac taagttgaat gatctttgct tctccaatgt ctatgcagat tctttttag 2460
tcaagggaga tgatgtaaga caaatagcgc caggacaaac tgggtgttatt gctgattata 2520
attataaatt gccagatgat ttcatgggtt gtgtccttgc ttggaatact aggaacattg 2580

atgctacttc aactggtaat tataattata aatataggta tcttagacat ggcaagctta 2640
 ggccctttga gagagacata tctaattgtc ctttctcccc tgatggcaaa ccttgcaccc 2700
 cacctgctct taattgttat tggccattaa atgattatgg tttttacacc actactggca 2760
 ttggctacca accttacaga gttgtagtac tttcttttga acttttaaata gcaccggcca 2820
 cggtttgtgg accaaaatta tccactgacc ttattaagaa ccagtgtgtc aattttaatt 2880
 ttaatggact cactggtact ggtgtgttaa ctccttcttc aaagagattt caaccatttc 2940
 aacaatttgg ccgtgatgtt tctgatttca ctgattccgt tcgagatcct aaaacatctg 3000
 aaatattaga catttcacct tgctcttttg ggggtgtaag tgtaattaca cctggaacaa 3060
 atgcttcatc tgaagttgct gttctatata aagatgttaa ctgcactgat gtttctacag 3120
 caattcatgc agatcaactc acaccagctt ggcgcatata ttctactgga aacaatgtat 3180
 tccagactca ggcaggctgt cttataggag ctgagcatgt cgacacttct tatgagtgcg 3240
 acattcctat tggagctggc atttgtgcta gttaccatac agtttcttta ttacgtagta 3300
 ctagccaaaa atctattgtg gcttatacta tgtcttttagg tgctgatagt tcaattgctt 3360
 actctaataa caccattgct atacctacta acttttcaat tagcattact acagaagtaa 3420
 tgctgttttc tatggctaaa acctccgtag attgtaatat gtacatctgc ggagattcta 3480
 ctgaatgtgc taatttgctt ctccaatatg gtagcttttg cacacaacta aatcgtgcac 3540
 tctcaggtat tgctgctgaa caggatcgca acacacgtga agtgttcgct caagtcaaac 3600
 aaatgtacaa aacccaact ttgaaatatt ttgggtggtt taatttttca caaatattac 3660
 ctgaccctct aaagccaact aagaggctct ttattgagga cttgctcttt aataagggtga 3720
 cactcgctga tgctggcttc atgaagcaat atggcgaatg cctaggtgat attaatgcta 3780
 gagatctcat ttgtgcgcag aagttcaatg gacttacagt gttgccacct ctgctcactg 3840
 atgatatgat tgctgcctac actgctgctc tagttagtgg tactgccact gctggatgga 3900
 catttggtgc tggcgtgct cttcaaatac cttttgctat gcaaattggca tataggttca 3960
 atggcattgg agttaccaa aatgttctct atgagaacca aaaacaaatc gccaaccaat 4020
 ttaacaaggc gattagtcaa attcaagaat cacttacaac aacatcaact gcattgggca 4080
 agctgcaaga cgttgttaac cagaatgtc aagcattaaa cacacttggt aaacaactta 4140
 gctctaattt tgggtgcaatt tcaagtgtgc taaatgatat ctttctcgca cttgataaag 4200
 tcgaggcgga ggtacaaatt gacaggttaa ttacaggcag acttcaaagc cttcaaacct 4260
 atgtaacaca acaactaatc agggctgctg aaatcagggc ttctgctaata cttgctgcta 4320
 ctaaaatgtc tgagtgtgtt cttggacaat caaaaagagt tgacttttgt ggaaagggct 4380
 accaccttat gtcttccca caagcagccc cgcatggtgt tgtcttccta catgtcacgt 4440
 atgtgccatc ccaggagagg aacttcacca cagcgccagc aatttgtcat gaaggcaaag 4500
 catacttccc tcgtgaaggt gtttttgtgt ttaatggcac ttcttggttt attacacaga 4560
 ggaacttctt ttctccacaa ataattacta cagacaatac atttgtctca ggaaattgtg 4620
 atgtcgttat tggcatcatt aacaacacag tttatgatcc tctgcaacct gagcttgact 4680
 cattcaaaga agagctggac aagtacttca aaaatcatac atcaccagat gttgattttg 4740
 gcgacatttc aggcattaac gcttctgtcg tcaacattca aaaagaaatt gaccgcctca 4800
 atgaggtcgc taaaaattta aatgaatcac tcattgacct tcaagaactg ggaaaatatg 4860
 agcaatatat taaatggcct ctcgacgaac aaaaactcat ctcagaagag gatctgaatg 4920
 ctgtgggcca ggacacgcag gaggtcatcg tggtgccaca ctccttgccc ttttaagggtg 4980

tggatgatctc agccatcctg gccctgggtg tgctcaccat catctccctt atcatcctca 5040
 tcatgctttg gcagaagaag ccacgttagg cggccgctcg agtgctagca ccaagggccc 5100
 cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc ggcggcacag ccgcccctggg 5160
 ctgcctgggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg agctggaaca gcggcgccctt 5220
 gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc agcggcctgt acagcctgag 5280
 cagcgtgggtg accgtgcccga gcagcagcct gggcaccag acctacatct gcaacgtgaa 5340
 ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag cccaagagct gcgacaagac 5400
 ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctgggc ggaccctccg tgttccctgtt 5460
 ccccccaag cccaaggaca cctcatgat cagccggacc cccgaggtga cctgcgtggt 5520
 ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtagctgg acggcgtgga 5580
 ggtgcacaac gccaagacca agccccggga ggagcagtag aacagcacct accgggtggt 5640
 gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt 5700
 gagcaacaag gccctgcctg ccccatcga gaagaccatc agcaaggcca agggccagcc 5760
 ccgggagccc caggtgtaca cctgcccc cagccgggag gagatgacca agaaccaggt 5820
 gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta cccagcgcac atcgccgtgg agtgggagag 5880
 caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggcag 5940
 cttcttctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg tggcagcagg gcaacgtgtt 6000
 cagctgcagc gtgatgcagc aggcctgca caaccactac acccagaaga gcctgagcct 6060
 gagccccggc aagtataat ctagagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcgactgt 6120
 gccttctagt tgccagccat ctgttgtttg cccctcccc gtgccttctt tgaccctgga 6180
 aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag 6240
 taggtgtcat tctattctgg ggggtgggt ggggcaggac agcaagggg aggattggga 6300
 agacaatagc aggcagctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaagaac 6360
 cagctggggc tctaggggt atccccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg 6420
 tgtggtggtt acgcgcagc tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt 6480
 cgctttcttc ccttctttt tcgccacgtt cgccggcttt cccgtcaag ctctaaatcg 6540
 ggggtccct ttaggggtcc gatttagtgc ttacggcac ctgcaccca aaaaacttga 6600
 ttaggggtgat gggtcacgta gtgggccatc gccctgatag acggtttttc gcccttgac 6660
 gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttcaa actggaacaa cactcaacc 6720
 tatctcggtc tattctttt atttataagg gatgttgccg atttcggcct attgggttaa 6780
 aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta 6840
 ggggtgtgaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat 6900
 tagtcagcaa ccaggtgtgg aaagtcccc ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc 6960
 atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa ctccgcccct cccgccccta 7020
 actccgcca gttccgcca ttctccgccc catggctgac taattttttt tatttatgca 7080
 gaggccgagg ccgctctgc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg cttttttgga 7140
 ggcctaggct tttgcaaaaa gctccggga gcttgatat ccattttcgg atctgatcaa 7200
 gagacaggat gaggatcgtt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg 7260
 gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct 7320
 gatgccgccc tgttccggct gtcagcgcag gggcgcccgg ttctttttgt caagaccgac 7380

ctgtccggtg ccctgaatga actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg 7440
 acgggcggtc cttgcgacgc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg 7500
 ctattgggcg aagtgccggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa 7560
 gtatccatca tggctgatgc aatgcggcgg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgcccc 7620
 ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga agccggtctt 7680
 gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc 7740
 aggctcaagg cgcgcatgcc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg cgatgcctgc 7800
 ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg tggccggctg 7860
 ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc tgaagagctt 7920
 ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc cgattcgag 7980
 cgcacgcct tctatcgct tcttgacgag ttcttctgag cgggactctg gggttcgaaa 8040
 tgaccgacca agcgacgcc aacctgccat cagcagattt cgattccacc gccgccttct 8100
 atgaaagggt gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg 8160
 gggatctcat gctggagttc ttcgccacc ccaacttgtt tattgcagct tataatggtt 8220
 acaataaaag caatagcatc acaaatttca caaataaagc atttttttca ctgcattcta 8280
 gttgtggttt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataccg tcgacctcta 8340
 gctagagctt ggcgtaatca tggtcatagc tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca 8400
 caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg gcctaataag 8460
 tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt 8520
 cgtgccagct gcattaatga atcgcccaac gcgcggggag aggcggtttg cgtattgggc 8580
 gctcttccgc ttctcgcctc actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg cggcgagcgg 8640
 tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa 8700
 agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg 8760
 cgtttttcca taggctccgc cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga 8820
 ggtggcga aa cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga agctccctcg 8880
 tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg 8940
 gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggtg taggtcgttc 9000
 gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg 9060
 gtaactatcg tcttgagtcc aaccggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca 9120
 ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcggtgc tacagagttc ttgaagtggg 9180
 ggctaacta cggctacact agaagaacag tatttggtat ctgcgctctg ctgaagccag 9240
 ttaccttcgg aaaaagagtt ggtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg 9300
 gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt 9360
 tgatcttttc tacgggtctt gacgctcagt ggaacgaaaa ctacggttaa gggatttttg 9420
 tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta 9480
 aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg 9540
 aggcacctat ctacgcgacg tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctccccgtcg 9600
 tntagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgtgca atgataccgc 9660
 gagaccacg ctaccggct ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc ggaagggccg 9720
 agcgcagaag tggctctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat tggtgccggg 9780

```

aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cggtgttgcc attgctacag 9840
gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggt tcccaacgat 9900
caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggtagctcc tcggtcctc 9960
cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgcag tgttatcact catggttatg gcagcactgc 10020
ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggt gagtactcaa 10080
ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtaatac 10140
gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgt catcattgga aaacgttctt 10200
cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg taaccactc 10260
gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa 10320
caggaaggca aaatgccgca aaaaagggaa taagggcgac acggaaatgt tgaatactca 10380
tactcttcct ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat 10440
acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa 10500
aagtgccacc tgacg                                     10515

```

Vecto pIg-C909-Ckappa (SEQ ID NO:176)

```

tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atggtgcaact ctcagtacaa tctgctctga 60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttggtg ttggaggctc ctgagtagtg 120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg 180
aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat 240
tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata 300
cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat 360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 420
gccatataat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggccgcct ggctgaccgc 480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgccac ttggcagtac 600
atcaagtgta tcatatgcc agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 660
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 720
tattagtcac cgctattacc atggtgatgc ggttttgga gtacatcaat gggcgtagat 780
agcggtttga ctacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840
tttggcacca aaatcaacg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900
aaatgggcgg taggcgtgta cgggtggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag 1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac 1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca 1260
attacagctc gccaccatgc ggctgccgc ccagctgctg ggccttctca tgctgtgggt 1320
gcccgctc agatctatcg atgcatgcca tggtagcaag cttgccacca tgagcagcag 1380
ctcttggtc ctgctgagcc tgggtggcgt gacagccgcc cagagcacca tcgaggagca 1440
ggccaagacc ttctggaca agttcaacca cgaggccgag gacctgttct accagagcag 1500

```

cctggccagc tggaaactaca acaccaacat caccgaggag aacgtgcaga acatgaacaa 1560
cgccggcgac aagtggagcg ccttcctgaa ggagcagagc aactggccc agatgtaccc 1620
cctgcaggag atccagaacc tgaccgtgaa gctgcagctg caggccctgc agcagaacgg 1680
cagcagcgtg ctgagcgagg acaagagcaa gcggctgaac accatcctga acaccatgtc 1740
caccatctac agcaccggca aagtgtgcaa ccccgacaac cccagaggat gcctgctgct 1800
ggagcccggc ctgaacgaga tcatggccaa cagcctggac tacaacgagc ggctgtgggc 1860
ctgggagagc tggcggagcg aagtgggcaa gcagctgcgg cccctgtacg aggagtacgt 1920
ggtgctgaag aacgagatgg ccagggccaa ccactacgag gactacggcg actactggag 1980
aggcgactac gaagtgaacg gcgtggacgg ctacgactac agcagaggcc agctgatcga 2040
ggacgtggag cacaccttcg aggagatcaa gcctctgtac gagcacctgc acgcctacgt 2100
gcgggccaaag ctgatgaacg cctaccccag ctacatcagc cccatcggct gcctgcccg 2160
ccacctgctg ggcgacatgt ggggccggtt ctggaccaac ctgtacagcc tgaccgtgcc 2220
cttcggccag aagcccaaca tcgacgtgac cgacgccatg gtggaccagg cctgggacgc 2280
ccagcggatc ttcaaggagg ccgagaagtt cttcgtgagc gtgggcctgc ccaacatgac 2340
ccagggtttt tgggagaaca gcatgctgac cgaccccgcc aatgtgcaga aggccgtgtg 2400
ccacccacc gcctgggacc tgggcaaggg cgacttcgg atcctgatgt gcaccaaagt 2460
gaccatggac gacttcctga ccgcccacca cgagatgggc cacatccagt acgacatggc 2520
ctacgccgcc cagcccttcc tgctgcggaa cggcgccaac gagggctttc acgaggccgt 2580
gggcgagatc atgagcctga gcgcccac cccaagcac ctgaagagca tcggcctgct 2640
gagccccgac ttccaggagg acaacgagac cgagatcaac ttcctgctga agcaggccct 2700
gaccatcgtg ggcaccctgc cttcaccta catgctggag aagtggcggg ggatggtgtt 2760
taagggcgag atccccaagg accagtggat gaagaagtgg tgggagatga agcgggagat 2820
cgtgggcgtg gtggagcccg tgccccacga cgagacctac tgcgaccccg ccagcctgtt 2880
ccacgtgagc aacgactact cttcatccg gtactacacc cggaccctgt accagttcca 2940
gttccaggag gccctgtgcc aggcgcgcaa gcacgagggc cccctgcaca agtgcgacat 3000
cagcaacagc accgaggccg gacagaaact gttcaacatg ctgcggctgg gcaagagcga 3060
gccctggacc ctggccctgg agaattgtgtt gggcgccaag aacatgaatg tgcgccccct 3120
gctgaactac ttcgagcccc tgttcacctg gctgaaggac cagaacaaga acagcttcgt 3180
gggctggagc accgactgga gccctacgc cgaccagagc atcaaagtgc ggatcagcct 3240
gaagagcgcc ctgggcgaca aggcctacga gtggaacgac aacgagatgt acctgttccg 3300
gagcagcgtg gcctatgcc tgcggcagta cttcctgaaa gtgaagaacc agatgatcct 3360
gttcggcgag gaggacgtga gagtggccaa cctgaagccc cggatcagct tcaacttctt 3420
cgtgaccgcc cccaagaacg tgagcgacat catcccccg accgaagtgg agaaggccat 3480
ccggatgagc cgagaccgga tcaacgacgc cttccggctg aacgacaact ccctggagtt 3540
cctgggcatc cagcccaccc tgggccctcc caaccagccc cccgtgagca tctggctgat 3600
cgtgtttggc gtggtgatgg gcgtgatcgt ggtgggaatc gtgatcctga tcttcaccgg 3660
catccgggac cggaagaaga agaacaaggc ccggagcggc gagaaccctt acgccagcat 3720
cgatatcagc aagggcgaga acaaccccg cttccagaac accgacgacg tgcagaccag 3780
cttctgataa tctagaacga gctcgaattc gaagcttctg cagacgcgtc gacgtcatat 3840
ggatccgata tcgccgtggc ggccgcaccc agcgtgttca tcttcccccc ctccgacgag 3900

cagctgaaga gcggcaccgc cagcgtggtg tgccctgctga acaacttcta cccccgggag 3960
gccaaaggtgc agtggaaggt ggacaacgcc ctgcagagcg gcaacagcca ggagagcgtg 4020
accgagcagg acagcaagga ctccacctac agcctgagca gcaccctcac cctgagcaag 4080
gccgactacg agaagcaciaa ggtgtacgcc tgcgaggtga cccaccaggg cctgagcagc 4140
cccgtgacca agagcttcaa ccggggcgag tggttaataga cttaagttta aaccgctgat 4200
cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt 4260
ccttgaccct ggaaggtgcc actcccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat 4320
cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtg ggtggggcag gacagcaagg 4380
gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctgggggatg ggtgggctct atggcttctg 4440
aggcggaag aaccagctgg ggctctaggg ggtatcccca cgcgccctgt agcggcgcat 4500
taagcgcggc ggggtgtgtg gttacgcgca gcgtgaccgc tacacttgcc agcgccctag 4560
cgcccgtcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc tttccccgtc 4620
aagctctaaa tcgggggctc cctttagggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc 4680
ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggccc atcgccctga tagacggttt 4740
ttcgcccttt gacgttgagg tccacgttct ttaatagtgg actcttgttc caaactggaa 4800
caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gccatttcgg 4860
cctattgggt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cgcgaattaa ttctgtggaa 4920
tgtgtgtcag ttaggggtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag 4980
catgcatctc aattagtcag caaccagggt tggaaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag 5040
aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtcccggccc taactccgcc 5100
catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt 5160
ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc tgccctctgag ctattccaga agtagtgagg 5220
aggctttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccc ggagcttgta tatccatttt 5280
cggatctgat cagcacgtga tgaaaaagcc tgaactcacc gcgacgtctg tcgagaagtt 5340
tctgatcgaa aagttcgaca gcgtctccga cctgatgcag ctctcggagg gcgaagaatc 5400
tcgtgctttc agcttcgatg taggagggcg tggatatgtc ctgcgggtaa atagctgcgc 5460
cgatggtttc tacaagatc gttatgttta tcggcacttt gcacggccg cgctcccgat 5520
tccggaagtg cttgacattg gggaattcag cgagagcctg acctattgca tctcccgccg 5580
tgcacagggg gtcacgttgc aagacctgcc tgaaaccgaa ctgcccgtg ttctgcagcc 5640
ggtcgcggag gccatggatg cgatcgctgc ggccgatctt agccagacga gcgggttcgg 5700
cccattcgga ccacaaggaa tcggtcaata cactacatgg cgtgatttca tatgcgcgat 5760
tgctgatccc catgtgtatc actggcaaac tgtgatggac gacaccgtca gtgcgtccgt 5820
cgcgagggt ctcgatgagc tgatgctttg ggccgaggac tgccccgaag tccggcacct 5880
cgtgcacgcg gatttcggct ccaacaatgt cctgacggac aatggccgca taacagcggg 5940
cattgactgg agcgaggcga tgttcgggga ttcccaatac gaggtcgcca acatcttctt 6000
ctggaggccg tggttggctt gtatggagca gcagacgcgc tacttcgagc ggaggcatcc 6060
ggagcttgca ggatcgccgc ggctccgggc gtatatgtc cgcatgggtc ttgaccaact 6120
ctatcagagc ttggttgacg gcaatttcga tgatgcagct tgggcgcagg gtcatgcga 6180
cgcaatcgtc cgatccggag ccgggactgt cgggcgtaca caaatcgccc gcagaagcgc 6240
ggccgtctgg accgatggct gtgtagaagt actcgccgat agtggaacc gacgccccag 6300

cactcgtccg agggcacaagg aatagcacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt 6360
 ctatgaaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg 6420
 cggggatctc atgctggagt tcttcgcccc ccccaacttg tttattgcag cttataatgg 6480
 ttacaaataa agcaatagca tcacaaattt cacaaataaa gcattttttt cactgcattc 6540
 tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc 6600
 tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct 6660
 cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaata 6720
 agtgagctaa ctacacattaa ttgcgttgcg ctactgccc gctttccagt cgggaaacct 6780
 gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg agaggcgggt tgcgtattgg 6840
 gcgctcttcc gcttcctcgc tcaactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc 6900
 ggtatcagct cactcaaaag cggtataacg gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg 6960
 aaagaacatg tgagcaaaaag gccagcaaaa ggccaggaaac cgtaaaaagg ccgcgttgct 7020
 ggcgtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca 7080
 gaggtggcga aacccgacag gactataaaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct 7140
 cgtgcgctct cctgttccga cctgcccgt taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc 7200
 gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctgagttcgg ttaggtcgt 7260
 tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc ccccgttcag cccgaccgct gcgccttacc 7320
 cggtaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc 7380
 cactggtaac aggattagca gagcgaggta ttaggcgggt gctacagagt tcttgaagt 7440
 gtggcctaac tacggctaca ctagaagaac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc 7500
 agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag 7560
 cggttttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc 7620
 tttgatcttt tctacgggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt 7680
 ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaaa aatgaagttt 7740
 taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag 7800
 tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcatcc atagttgcct gactccccgt 7860
 cgtgtagata actacgatac gggagggctt accatctggc cccagtgcgt caatgatacc 7920
 gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc 7980
 cgagcgcaga agtggtcctg caactttatc cgcctccatc cagtctatta attgttgccg 8040
 ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgcg aacgttggtg ccattgctac 8100
 aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg 8160
 atcaaggcga gttacatgat ccccatggtt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc 8220
 tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtggtatca ctcatgggta tggcagcact 8280
 gcataattct ctactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc 8340
 aaccaagtca ttctgagaat agtgatgagc gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtaaat 8400
 acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc 8460
 ttccggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac 8520
 tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa 8580
 aacaggaagg caaaatgccg caaaaaaggg aataaggcg acacggaaat gttgaatact 8640
 catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag gggtattgtc tcatgagcgg 8700

atacatatatt gaatgtatatt agaaaaataa acaaataggg gttccgcgca catttccccg 8760
 aaaagtgcc cctgacg 8777

Vector pIg-C910-Clambda (SEQ ID NO:177)

tgcacggatc gggagatctc ccgatcccct atgggtgact ctgagtacaa tctgctctga 60
 tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttggtgtg ttggagggtcg ctgagtagtg 120
 cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg 180
 aagaatctgc ttaggggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat 240
 tagccatatt attcattggt tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata 300
 cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat 360
 gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata 420
 gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgccct ggctgaccgc 480
 ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 540
 ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 600
 atcaagtgtg tcatatgcc agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggccccg 660
 cctggcatta tgcccagtag atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 720
 tattagtcac cgctattacc atgggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat 780
 agcggtttga ctacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt 840
 tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc 900
 aaatggggcg taggcgtgta cgggtggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc 960
 gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc 1020
 gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt 1080
 gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa gggtacaaga caggtttaag 1140
 gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac 1200
 ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca 1260
 attacagctc gccaccatgc ggttctccgc tcagctgctg ggccttctgg tgctgtggat 1320
 tcccggcgctc tcgagatcta tcgatgcatg ccatggtacc aagcttgcca ccatgagcag 1380
 cagctcttgg ctgctgctga gcctggtggc cgtgacagcc gccagagca ccatcgagga 1440
 gcaggccaag accttctctg acaagttcaa ccacgaggcc gaggacctgt tctaccagag 1500
 cagcctggcc agctggaact acaacaccaa catcaccgag gagaacgtgc agaacatgaa 1560
 caacgccggc gacaagtga ggccttcct gaaggagcag agcactgg ccagatgta 1620
 cccctgacg gagatccaga acctgaccgt gaagctgcag ctgcaggccc tgcagcagaa 1680
 cggcagcagc gtgctgagcg aggacaagag caagcggtg aacaccatcc tgaacaccat 1740
 gtccaccatc tacagcaccg gcaaagtgtg caaccccgac aacccccagg agtgctgtct 1800
 gctggagccc ggcctgaacg agatcatggc caacagcctg gactacaacg agcggctgtg 1860
 ggcctgggag agctggcgga gcgaagtggg caagcagctg cggcccctgt acgaggagta 1920
 cgtggtgctg aagaacgaga tggccagggc caaccactac gaggactacg gcgactactg 1980
 gagaggcgac tacgaagtga acggcgtgga cggctacgac tacagcagag gccagctgat 2040
 cgaggacgtg gagcacacct tcgaggagat caagcctctg tacgagcacc tgcacgccta 2100
 cgtgcggggc aagctgatga acgcctaccc cagctacatc agcccatcg gctgcctgcc 2160

cgccacctg ctgggcgaca tgtggggccg gttctggacc aacctgtaca gcctgaccgt 2220
 gcccttcggc cagaagccca acatcgacgt gaccgacgcc atggtggacc aggccctggga 2280
 cgcccagcgg atcttcaagg aggccgagaa gttcttcgtg agcgtgggcc tgcccaacat 2340
 gacccagggc ttttgggaga acagcatgct gaccgacccc ggcaatgtgc agaaggccgt 2400
 gtgccacccc accgcctggg acctgggcaa gggcgacttc cggatcctga tgtgcaccaa 2460
 agtgaccatg gacgacttcc tgaccgccc ccacgagatg ggccacatcc agtacgacat 2520
 ggcttacgcc gccagccct tcctgctgcg gaacggcgcc aacgagggct ttcacgaggc 2580
 cgtgggcgag atcatgagcc tgagcgccgc ccccccaag cacctgaaga gcatcggcct 2640
 gctgagcccc gacttccagg aggacaacga gaccgagatc aacttcctgc tgaagcaggc 2700
 cctgaccatc gtgggcaccc tgcccttcac ctacatgctg gagaagtggc ggtggatggt 2760
 gtttaagggc gagatcccca aggaccagt gatgaagaag tgggtgggaga tgaagcggga 2820
 gatcgtgggc gtggtggagc ccgtgcccc cgacgagacc tactgcgacc ccgccagcct 2880
 gttccacgtg agcaacgact actccttcat ccggtactac acccgaccc tgtaccagtt 2940
 ccagttccag gaggcctgt gccaggccgc caagcacgag ggccccctgc acaagtgcga 3000
 catcagcaac agcaccgagg ccggacagaa actgttcaac atgctgcggc tgggcaagag 3060
 cgagccctgg accctggccc tggagaatgt ggtgggcgcc aagaacatga atgtgcgccc 3120
 cctgctgaac tacttcgagc ccctgttcac ctggctgaag gaccagaaca agaacagctt 3180
 cgtgggctgg agcaccgact ggagccccta cgccgaccag agcatcaaag tgcggatcag 3240
 cctgaagagc gccctgggcg acaaggccta cgagtgaac gacaacgaga tgtacctgtt 3300
 ccggagcagc gtggcctatg ccatgcggca gtacttcctg aaagtgaaga accagatgat 3360
 cctgttcggc gaggaggacg tgagagtggc caacctgaag ccccgatca gcttcaactt 3420
 ctctgtgacc gcccacaaga acgtgagcga catcatcccc cggaccgaag tggagaaggc 3480
 catccggatg agccggagcc ggatcaacga cgcttccgg ctgaacgaca actccctgga 3540
 gttcctgggc atccagccca ccctgggccc tcccaaccag ccccccgtga gcatctggct 3600
 gatcgtgttt ggcgtggtga tgggcgtgat cgtggtggga atcgtgatcc tgatcttcac 3660
 cggcatccgg gaccggaaga agaagaacaa ggcccggagc ggcgagaacc cctacgccag 3720
 catcgatatc agcaaggggc agaacaaccc cggcttccag aacaccgacg acgtgcagac 3780
 cagcttctga taatctagaa cgagctcgaa ttcgaagctt ctgcagacgc gtgcagctca 3840
 tatggatccg atatcgccgt ggcgccgca ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc 3900
 ctgttcccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagg ccaccctggt gtgcctcatc 3960
 agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtaag 4020
 gccggcgtgg agaccaccac cccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc 4080
 tacctgagcc tcacccccga gcagtggaa agccaccgga gctacagctg ccaggtgacc 4140
 cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gccccaccg agtgcagcta atagacttaa 4200
 gtttaaaccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct gttgtttgcc 4260
 cctccccctg gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcctaataaa 4320
 atgaggaaat tgcatcgcat tgtctgagta ggtgtcatte tattctgggg ggtggggtgg 4380
 ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg 4440
 gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc taggggggtat cccacgcgc 4500
 cctgtagcgg cgcattaagc gcggcggtg tggtggttac gcgcagcgtg accgctacac 4560

ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg ctttcttccc ttccctttctc gccacgttcg 4620
 ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatecggg ggctcccttt aggggttcga tttagtgtt 4680
 tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt aggggtgatgg ttcacgtagt gggccatcgc 4740
 cctgatagac ggttttttcgc cctttgacgt tggagttccac gttctttaat agtggactct 4800
 tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcgggtcta ttcttttgat ttataaggga 4860
 ttttgcccat ttcggcctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga 4920
 attaattctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct cccagcagg 4980
 cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg 5040
 ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc 5100
 gcccttaact ccgcccctcc cgcccctaac tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccga 5160
 tggctgacta atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt 5220
 ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc 5280
 ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca cgtgatgaaa aagcctgaac tcaccgcgac 5340
 gtctgtcgag aagtttctga tcgaaaagtt cgacagcgtc tccgacctga tgcagctctc 5400
 ggaggcgcaa gaatctctgt ctttcagctt cgatgtagga gggcgtggat atgtcctgcg 5460
 ggtaaatagc tgcgcgatg gtttctacaa agatcgttat gtttatcggc actttgcac 5520
 ggccgcgctc ccgattccgg aagtgttga cattggggaa ttcagcgaga gcctgacct 5580
 ttgcatctcc cgccgtgcac aggggtgtcac gttgcaagac ctgcctgaaa ccgaactgcc 5640
 cgctgttctg cagccggctg cggaggccat ggatgcgac gctgcggccg atcttagcca 5700
 gacgagcggg ttcggcccat tcggaccgca aggaatcggc caatacacta catggcgtga 5760
 tttcatatgc gcgattgtg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac 5820
 cgtcagtgcg tccgtcgcgc aggtctctga tgagctgatg ctttgggccc aggactgcc 5880
 cgaagtccgg cacctcgtgc acgcggattt cggctccaac aatgtcctga cggacaatgg 5940
 ccgcataaca gcggtcattg actggagcga ggcgatgttc ggggattccc aatacgaggt 6000
 cgccaacatc ttcttctgga ggccgtgggt ggcttgtatg gagcagcaga cgcgctactt 6060
 cgagcggagg catccggagc ttgcaggatc gccgcggctc cgggcgtata tgctccgcat 6120
 tggctttgac caactctatc agagcttggg tgacggcaat ttcgatgatg cagcttgggc 6180
 gcagggtcga tgcgacgcaa tcgtccgatc cggagccggg actgtcgggc gtacacaaat 6240
 cgcccgacga agcgcggccg tctggaccga tggctgtgta gaagtactcg ccgatagtgg 6300
 aaaccgacgc cccagcactc gtccgagggc aaaggaatag cacgtgctac gagatttctga 6360
 ttccaccgcc gccttctatg aaagggtggg cttcggaatc gttttccggg acgcgggctg 6420
 gatgatctc cagcggggg atctcatgct ggagttctc gccacccca acttgtttat 6480
 tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt 6540
 tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg 6600
 tataccgtcg acctctagct agagcttggc gtaatcatgg tcatagctgt ttctgtgtg 6660
 aaattgttat ccgctcaciaa ttccacacia catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc 6720
 ctgggggtgcc taatgagtga gctaaactcac attaattgcg ttgcgctcac tgcccgttt 6780
 ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg 6840
 cggtttgct attgggcgct cttccgcttc ctcgctcact gactcgtgc gctcggctgt 6900
 tcggctgcgg cgagcggtat cagctcactc aaaggcggtg atacggttat ccacagaatc 6960

```

aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa 7020
aaaggccgcg ttgctggcgt ttttccatag gctccgcccc cctgacgagc atcacaaaaa 7080
tcgacgctca agtcagaggt ggcgaaaccc gacaggacta taaagatacc aggcgtttcc 7140
ccctggaagc tccctcgtgc gctctcctgt tccgacctg ccgcttaccg gatacctgtc 7200
cgcttttctc ctttcgggaa gcgtggcgct ttctcatagc tcacgctgta ggtatctcag 7260
ttcgggtgtag gtcgttcgct ccaagctggg ctgtgtgcac gaaccccccg ttcagccccg 7320
ccgctgcgcc ttatccggtg actatcgtct tgagccaac ccggtagac acgacttatt 7380
gccactggca gcagccactg gtaacaggat tagcagagcg aggtatgtag gcggtgctac 7440
agagtctctg aagtggggc ctaactacgg ctacactaga agaacagtat ttggtatctg 7500
cgctctgctg aagccagtta ctttcggaaa aagagttggt agctcttgat ccggcaaaaca 7560
aaccaccgct ggtagcgggt tttttgtttg caagcagcag attacgcgca gaaaaaaagg 7620
atctcaagaa gatcctttga tcttttctac ggggtctgac gctcagtggg acgaaaactc 7680
acgttaaggg attttggtca tgagattatc aaaaaggatc ttcacctaga tcctttttaa 7740
ttaaaaatga agttttaaat caatctaaag tatatatgag taaacttggt ctgacagtta 7800
ccaatgctta atcagtgagg cacctatctc agcgatctgt ctatttcggt catccatagt 7860
tgctgactc cccgtcgtgt agataactac gatacgggag ggcttaccat ctggccccag 7920
tgctgcaatg ataccgcgag acccacgctc accggctcca gatttatcag caataaacca 7980
gccagccgga agggccgagc gcagaagtgg tcctgcaact ttatccgct ccatccagtc 8040
tattaattgt tgccgggaag ctagagtaag tagttcgcca gttaatagtt tgcgcaacgt 8100
tgttgccatt gctacaggca tcgtggtgtc acgctcgtcg tttggtatgg cttcattcag 8160
ctccggttcc caacgatcaa ggcgagttac atgatcccc atgttgtgca aaaaagcggg 8220
tagtccttc ggtcctccga tcgttgtcag aagtaagttg gccgcagtgt tatcaactcat 8280
ggttatggca gcaactgcata attctcttac tgtcatgcca tccgtaagat gcttttctgt 8340
gactggtgag tactcaacca agtcattctg agaatagtgt atgcggcgac cgagttgctc 8400
ttgcccggcg tcaatacggg ataataccgc gccacatagc agaactttaa aagtgtcat 8460
cattggaaaa cgttcttcgg ggcgaaaact ctcaaggatc ttaccgctgt tgagatccag 8520
ttcgatgtaa cccactcgtg caccactg atcttcagca tcttttactt tcaccagcgt 8580
ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg 8640
gaaatgttga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta 8700
ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaaca aa taggggttcc 8760
gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cg 8792

```

Tài liệu tham khảo

Air MA (1981), Sequence relationships among the hemagglutinin genes of 12 subtypes of influenza A virus. Proc Natl Acad Sci USA 78(12):7639-7643.

De Kruif J *et al.* (1995), Rapid selection of cell subpopulation-specific human monoclonal antibodies from a synthetic phage antibody library. Proc Natl Acad Sci USA 92:3938.

Ferguson *et al.*, (2003), Nature 422:428-443.

Fouchier AM *et al.* (2005), Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. J Virol 79(5):2814-2822.

The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network (2005), Evolution of H5N1 Avian Influenza Viruses in Asia. Emerg Infect Dis 11:1515-1521.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có khả năng liên kết đặc hiệu với epitope trong vùng thân của hemagglutinin protein (HA) của các typ phụ virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 1 và các typ phụ virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 2, và có khả năng trung hòa ít nhất một hoặc nhiều nhóm các typ phụ virus cúm A của nhóm 1 được chọn từ nhóm bao gồm các virus cúm A bao gồm HA của typ phụ H1, H2, H5, H6, H8, H9 và H11, và ít nhất một hoặc nhiều các typ phụ virus cúm A của nhóm 2 được chọn từ nhóm bao gồm các virus cúm A bao gồm HA của typ phụ H3, H4, H7, và H10, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng có khả năng liên kết đặc hiệu với hemagglutinin protein (HA) của các typ phụ virus cúm B, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được chọn từ nhóm bao gồm:

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 146, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 174, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 147,

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 150,

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 173;

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 150,

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3

chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 156, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 157, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 158,

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 171, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 164, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 172, và

kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 144.

2. Dược phẩm bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, và tá dược được dụng.

3. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này không có hoạt tính ức chế sự ngưng kết hồng cầu.

4. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, mà được sản xuất một cách tái tổ hợp.

5. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 146, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 174, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 147.

6. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 150.

7. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ

ID NO:145, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 173.

8. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 148, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 149, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 150.

9. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 156, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 157, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 158.

10. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 171, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 164, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 172.

11. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm vùng CDR1 chuỗi nặng của SEQ ID NO:139, vùng CDR2 chuỗi nặng của SEQ ID NO:134, và vùng CDR3 chuỗi nặng của SEQ ID NO:152, và vùng CDR1 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 142, vùng CDR2 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 143, và vùng CDR3 chuỗi nhẹ của SEQ ID NO: 144.

Fig. 1

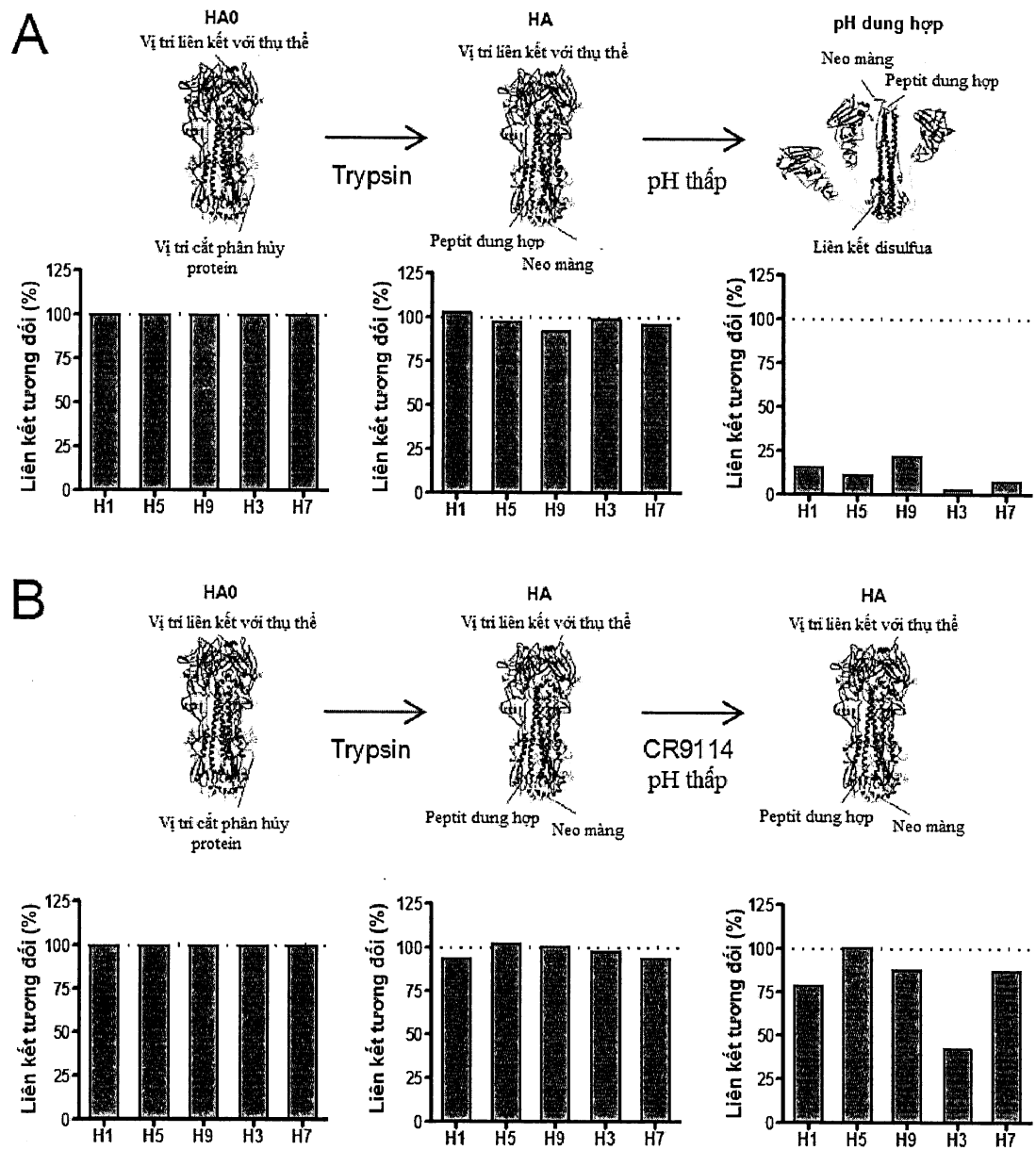


Fig.2

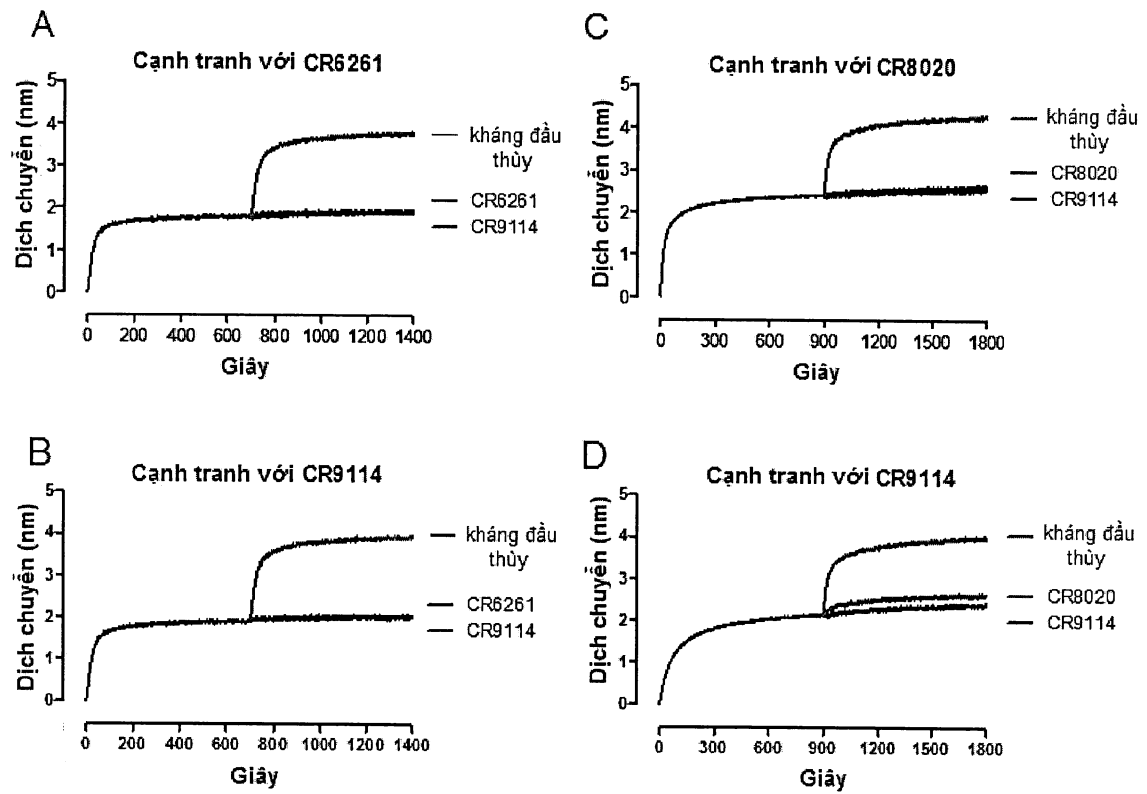
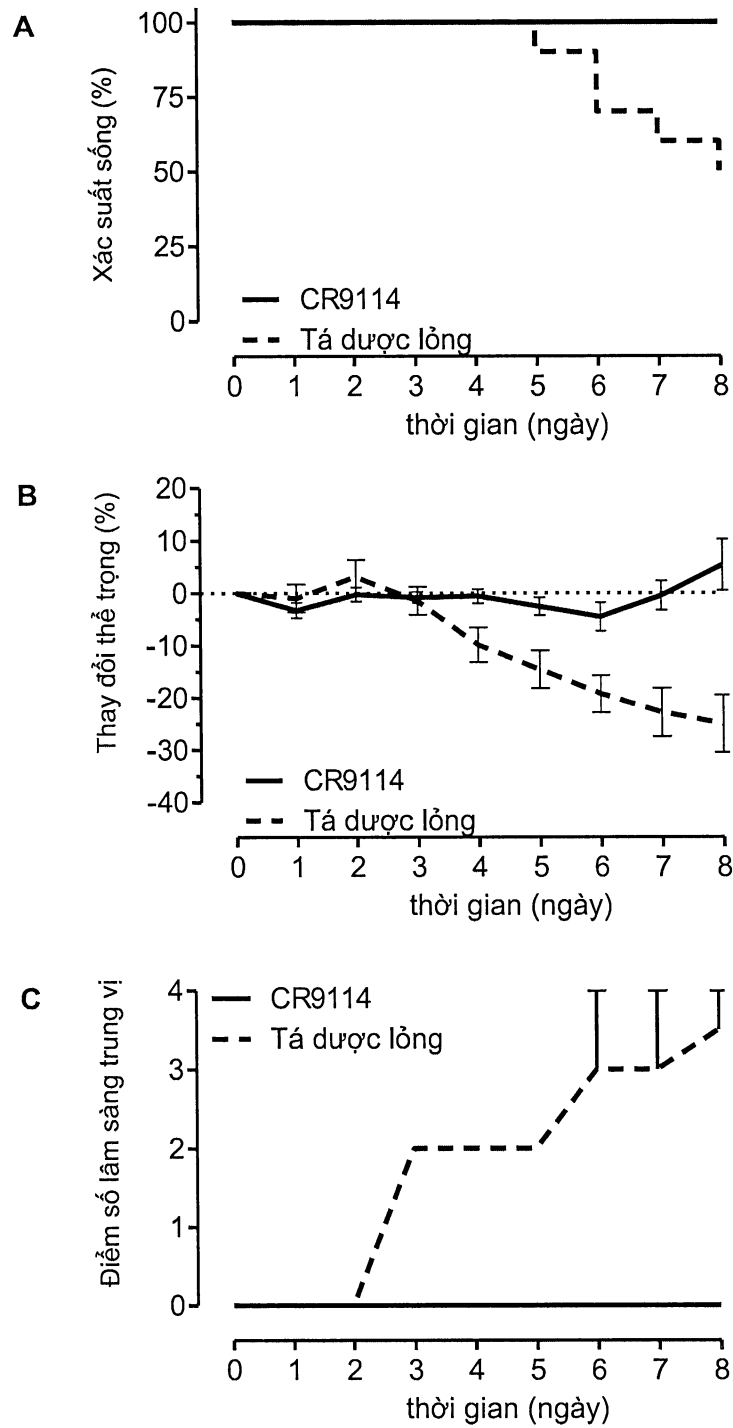


Fig.3



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Janssen Vaccines & Prevention B.V.
 <120> **Kháng thể có khả năng trung hòa virus cúm A thuộc nhóm phát sinh 1 và nhóm phát sinh 2 và virus cúm B, và dược phẩm chứa kháng thể này**
 <130> 0190 WO 00 ORD
 <140> PCT/EP2012/063637
 <141> 2012-07-12
 <150> EP11173953.8
 <151> 2011-07-14
 <150> US 61/572,417
 <151> 2011-07-14
 <160> 177
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo
 <220>
 <223> SC09-003 VH ADN
 <400> 1
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtcaagaagg ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcctgcaagt cttctggagg cacctccaac aacttttgta tcagctgggt acgacaggcc 120
 cctggccaag gccttgagtg gatgggcggg atcagcccaa tctttggttc gacagtctac 180
 gcacagaaat ttcagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcaca cactgcctac 240
 atggagatga acagcctgac atctgaggac acggccgtct atttctgtgc gaggcacgga 300
 aattattatt tctactccgg tatggacctc tggggccaag ggaccacggt cacc 354
 <210> 2
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo
 <220>
 <223> SC09-003 VH PROTEIN
 <400> 2

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Phe
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 3
<211> 325
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-003 VL ADN

<400> 3
tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccacgatt 60
tcctgtgggg gagacaacgt tggaagtaac agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc 120
caggcccctg tgctggtcgt ctatgatgat cgcgaccgac cctcagggat ccctgagcga 180
ttctctgggt ccaactctgg gaacacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcg agtcttcgga 300
actgggacca aggtcaccgt cctag 325

<210> 4
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-003 VL PROTEIN

<400> 4

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

Thr Ala Thr Ile Ser Cys Gly Gly Asp Asn Val Gly Ser Asn Ser Val
 20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 5
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-004 VH ADN

<400> 5
 caggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcttgcaagt cttctggcgg cacctccaat aactatgccca tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gccttgactg gatgggcggg gtcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
atggagctga acagtctgac atctgaggac acggccgtct attattgtgc gagacacggg 300
aattattatt acaactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt cacc 354

<210> 6
<211> 118
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-004 VH PROTEIN

<400> 6

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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Asn Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 7
<211> 331

<212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-004 VL ADN

<400> 7
 cagtcctgtgc tgacgcagcc gcccgagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcgtgttctg gaagtgattc caacatcggg agaagaagtg taaactggta ccagcagttc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaacgata agcggccctc agtgggtccct 180
 gaccgattct ctgggtccaa gtccggcacc tcagcctccc tggccatcag tggggtccag 240
 tctgaagatg aggccgaata ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa gggggctgtg 300
 ttcgaggagg gcacccagct gaccgtcctc g 331

<210> 8
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-004 VL PROTEIN

<400> 8
 Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ala Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg
 20 25 30
 Ser Val Asn Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Ser Asn Asp Gln Arg Pro Ser Val Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
 65 70 75 80
 Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 9
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-005 VH ADN

<400> 9
 cagggtgcagc tgggtgcaatc tggggctgag gtcaagaggc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcttgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta ttagttgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgactg gatggggcggg atcagcccta tctttggttc gacagtctac 180
 gcacagaaat tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
 atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat atttctgtgc gaggcacggg 300
 aactattatt actactccgg tatggacctc tggggccaag ggaccacggt cacc 354

<210> 10
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-005 VH PROTEIN

<400> 10

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr
115

<210> 11
<211> 331
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-005 VL ADN

<400> 11
cagtctgccc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
tcctgcactg gaaccagcag tgacgtcggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
caccaggca aagcccccaa actcctgatt tttgatgtca gtgatcggcc ctcagggggt 180
tctgatcgct tctctggctc caagtctgcg gacacggcct cctgaccat ctctggactc 240
caggctcagg acgaggctga ttattactgc tgctcatatg caggtagtgc caagggcgctc 300
ttcggaactg ggaccaaggt caccgtccta g 331

<210> 12
<211> 110
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-005 VL PROTEIN

<400> 12

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

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

22250

20

25

30

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

Leu Ile Phe Asp Val Ser Asp Arg Pro Ser Gly Val Ser Asp Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Ala Asp Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

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

Ala Lys Gly Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 13
<211> 354
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-006 VH ADN

<400> 13
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggctgag gtcaagaggc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta ttagttgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgactg gatgggcggg atcagcccta tctttggttc gacagtctac 180
gcacagaaat tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat atttctgtgc gaggcacggg 300
aactattatt actactccgg tatggacctc tggggccaag ggaccacggt cacc 354

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-006 VH PROTEIN

<400> 14

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Leu Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr
 115

<210> 15

<211> 331

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-006 VL ADN

<400> 15

tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt	60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa actgtgcatt ggtaccagca gaactcaggc	120
caggcccctg tgctggctgt ctatgggtgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctgggt ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg	240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc cggtgctgtg	300

ttcggaggag gcacccagct gaccgtcctc g

331

<210> 16
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-006 VL PROTEIN

<400> 16

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Asn Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
 35 40 45

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

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

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

Pro Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 17
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-007 VH ADN

<400> 17

caggtgcagc tgggtgcaatc tggagctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60

tcttgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag gccttgactg gatgggaggg atcagcccta tctttggttc agcagcctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt accgcggaca tattttcgaa cacagtgtac 240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacacggg 300
aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg 360
agc 363

<210> 18
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-007 VH PROTEIN

<400> 18

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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
 <211> 331
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-007 VL ADN

<400> 19
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcagcg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcttgttctg gaagcagctc caacatcgga agtaatactg taaactggta ccagcaggtc 120
 cccggaacgg cccccaaact cctcatctat ggtgatgac agcgccctc aggggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtctggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggtccag 240
 tctgaggatg aggctgatta ttactgtgca acatgggatg acagcctgaa tggatcatgtg 300
 ttcgaggagg gcacccagct gaccgtctc g 331

<210> 20
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-007 VL PROTEIN

<400> 20

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

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

<210>	21
<211>	363
<212>	ADN
<213>	Nhân tạo

<220>
<223> SC09-008 VH ADN

<400>	21					
gaggtccagc	tggtgcagtc	tggtgctgag	gtcaagaagc	ctgggtcctc	ggtgagagtc	60
tcctgtaagt	cttctggagg	cacctccaat	aactatgcta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	gccttgactg	gatgggcggg	atcagcccta	tctttggttc	gacagcctac	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcactatt	tccgcggaca	tattttcgaa	cacagcctac	240
atggagctga	acagcctgac	atctgaggac	acggccgtat	atttctgtgc	gaggcacggg	300
aattattatt	actactccgg	tatggacgtc	tggtggccaag	ggaccacggt	caccgtctcg	360
agc						363

<210>	22
<211>	121
<212>	PRT
<213>	Nhân tạo

<220>
<223> SC09-008 VH PROTEIN

<400> 22

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

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 23
 <211> 331
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-008 VL ADN

<400> 23
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa actgtgcatt ggtaccagca gaactcaggc 120
 caggcccctg tgctgggtcgt ctatggtgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga 180
 ttctctgggt ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc cggtgctgtg 300
 ttcgaggag gcaccagct gaccgtcctc g 331

<210> 24
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-008 VL PROTEIN

<400> 24

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

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

His Trp Tyr Gln Gln Asn Ser Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Val Tyr
35 40 45

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

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

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

Pro Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 25
<211> 363
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-009 VH ADN

<400> 25
caggtgcagc tgggtgcaatc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgactg gatgggcggg atcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
gcacagaaat tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
atggagctga acagcctggc atctgaggac acggccgtat atttctgtgc gaggcacggg 300
aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg 360
agc 363

<210> 26

<211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-009 VH PROTEIN

<400> 26

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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 27
 <211> 322
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-009 VL ADN

<400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgctc gggcgagtc gcatattagc agttgggttag cctggtatca gcagaagcca 120

gggaaaggcc ctcagctcct gatctattct gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccccctcac ttctgggcct 300
 gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 28
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-009 VL PROTEIN

<400> 28

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 29
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-010 VH ADN

<400> 29

```

gaggtgcagc tgggtggagtc cggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc      60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aattatgcta tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag gccttgactg gatgggcggg atcagcccta tctttggttc gacagcctac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttccaa cacagcctac      240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat attactgtgc gaggcacggg      300
aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg      360
agc                                                                    363

```

<210> 30

<211> 121

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-010 VH PROTEIN

<400> 30

```

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

```

```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
          20           25           30

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 31
 <211> 331
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-010 VL ADN

<400> 31
 tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt 60
 acctgtgggg gaaacaacat yggaagtaaa actgtgcatt ggtaccagca gaactcaggc 120
 caggccccctg tgctggtcgt ctttgttgat agcgaccgtc cctcagggat ccatgagcga 180
 ttctgtggct ccaactctgg gtccacggcc accctgacca tcagcagcgt cgaagccggg 240
 gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtaata gcgatcatcc cgggtgctgtg 300
 ttcgaggagg gcacccagct gaccgtcctc g 331

<210> 32
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-010 VL PROTEIN

<400> 32

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

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

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

Val Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile His Glu Arg Phe Cys Gly Ser

50

55

60

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

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

Pro Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 33
<211> 363
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-011 VH ADN

<400> 33
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag gccttgactg gatgggaggg atcagcccta tctttgggtc agcagcctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt accgcggaca tattttcgaa cacagtgtac 240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacacggg 300
aattattatt actactccgg tacggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg 360
agc 363

<210> 34
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-011 VH PROTEIN

<400> 34

Glu 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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Thr Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 331
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-011 VL ADN

<400> 35
tcctatgtgc tgactcagcc acccgcagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
tcgtgttctg gaagtgattc caacatcggg agaagaagtg taaactggta ccagcagttc 120
ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaacgata agcggccctc agtgggtccct 180
gaccgattct ctgggtccaa gtccggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
tctgaagatg aggccgaata ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa gggggctgtg 300
ttcggaggag gcaccagct gaccgtcctc g 331

<210> 36
<211> 110
<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-011 VL PROTEIN

<400> 36

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg
20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 37

<211> 363

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-012 VH ADN

<400> 37

gaggtccagc tgggtacagtc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc	60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aattatgcta tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag gccttgactg gatgggaggg atcagcccta tttttggttc agcagtctac	180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt accgcggaca tatttttcgaa cacagtgtac	240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacacggg	300

acttattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg 360
 agc 363

<210> 38
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-012 VH PROTEIN

<400> 38

Glu 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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 39
 <211> 334
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-012 VL ADN

<400> 39

```

cagtctgtcg tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc      60
tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag      120
cttccaggga cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca acaatcggcc ctcagggggtc      180
cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactggggtc      240
caggttgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg accagaacct gagtgagggg      300
gtcttcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctag                                     334

```

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-012 VL PROTEIN

<400> 40

```

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

```

```

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

```

```

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
          35           40           45

```

```

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

```

```

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

```

```

Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Gln Asn
          85           90           95

```

```

Leu Ser Glu Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
          100          105          110

```

<210> 41
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-029 VH ADN

<400> 41
 gaggtgcagc tgggtggagtc cggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgactg gatgggagg atcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
 atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat attactgtgc gaggcacggg 300
 aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg 360
 agc 363

<210> 42
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-029 VH PROTEIN

<400> 42
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Asp Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ser Pro Ile Phe Gly Ser Thr Ala Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Ile Phe Ser Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210>	43
<211>	321
<212>	ADN
<213>	Nhân tạo

<220>
<223> SC09-029 VL ADN

<400>	43	
gaaattgtga	tgacgcagtc	tccaggcacc
ctgtctttgt	ctcctgggga	aagaggcacc
		60
ctctcctgca	gggccagtca	gagtgttagc
agctacttag	cctggtacca	acagaaacct
		120
ggccaggctc	ccaggctcct	catctatggt
gcatccacca	gggccactgg	catcccagac
		180
aggttcactg	gcagtgggtc	tgggacagac
ttcactctca	ccatcagcag	actgggagcct
		240
gaagattttg	cagtgtatta	ctgtcagcag
tatgggagct	caccattcgc	tttcggccct
		300
gggaccaagg	tggagatcaa	a
		321

<210>	44
<211>	107
<212>	PRT
<213>	Nhân tạo

<220>
<223> SC09-029 VL PROTEIN

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Ala Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-030 VH ADN

<400> 45
 cagatgcagc tggatgcagtc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgactg gatgggagg atcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
 gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
 atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat atttctgtgc gaggcacggg 300
 aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg 360
 agc 363

<210> 46
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-030 VH PROTEIN

<400> 46

Gln Met 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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 47

<211> 331

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-030 VL ADN

<400> 47

tcctatgtgc tgactcagcc accctcgggtg tcagtggccc caggacagac ggccaggatt	60
acctgtgggg gaaacaacat tggaagtaaa agtgtgcact ggtaccagca gaagccaggc	120
caggcccctg tgctggtcgt ctatggtgat agcgaccggc cctcagggat ccctgagcga	180
ttctctgggt ccaactctgg gaccacggcc accctgacca tcagcagggt cgaagccggg	240
gatgaggccg actattactg tcagggtgtgg gatagtagta gtgatcatcc cggtgctgtg	300

ttcggaggag gcacccagct gaccgtcctc g

331

<210> 48
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-030 VL PROTEIN

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 49
 <211> 362
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-031 VH ADN

<400> 49
 cagggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtcgagaggc ctgggtcctc ggtgaaagtc

60

```

tcctgcaagt cttctggcgg cacctccaat aactatgcca tcagctgggt gcgacaggcc      120
cctggacaag gccttgactg gatgggcggg atcagcccta tctttggttc gacagcctac      180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac      240
atggagctga acagtctgac atctgaggac acggccgtct attattgtgc gagacacggg      300
aattattatt acaactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg      360
ag                                                                           362

```

```

<210> 50
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

```

```

<220>
<223> SC09-031 VH PROTEIN

```

```

<400> 50

```

```

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

```

```

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
          20           25           30

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Asn Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
          100          105          110

```

```

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 51
 <211> 340
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-031 VL ADN

<400> 51
 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagctc caacatcggg gcaggttatg atgtacactg gtaccagcag 120
 cttccagaaa cagcccccaa actcctcatt tatgataaca acaatcgtcc ctcagggggtt 180
 tctgaccgat tctctggctc caagtctggc acttcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcggcct gagtgccttcg 300
 ccttatgtct tcggagctgg gaccaaggtc accgtcctag 340

<210> 52
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-031 VL PROTEIN

<400> 52

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Glu Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

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

Leu Ser Ala Ser Pro Tyr Val Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Thr Val
100 105 110

Leu

<210> 53
<211> 363
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-112 VH ADN

<400> 53
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgactg gatgggagg atcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat attactgtgc gaggcacggg 300
aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggg caccgtctcg 360
agc 363

<210> 54
<211> 121
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> SC09-112 VH PROTEIN

<400> 54

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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 55
 <211> 334
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-112 VL ADN

<400> 55
 cagtctgtgt tgacgcagcc gccctcagtg tctggggccc cagggcagag ggtcaccatc 60
 tcctgcactg ggagcagcgc caacatcggg gcagggttatg atgtccactg gtaccagcag 120
 tttccaggaa cagcccccaa actcctcatc tatggtaaca acaatcggcc ctcaggggtc 180
 cctgaccgat tctctggctc caagtctggc acctcagcct ccctggccat cactgggctc 240
 caggctgagg atgaggctga ttattactgc cagtcctatg acagcagcct gagtgggtgcg 300
 ttattcggcg gagggaccaa gctgaccgtc ctag 334

<210> 56
 <211> 111
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-112 VL PROTEIN

<400> 56

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

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

Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Phe Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

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

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser
 85 90 95

Leu Ser Gly Ala Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 57

<211> 363

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> SC09-113 VH ADN

<400> 57

cagatgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtcaagaagg ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcctgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgagtg gatgggcggg atcagtccaa tctttggttc gacagtctac 180
 gcacagaaat tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcaca cactgcctac 240
 atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgcac atttctgtgc gaggcacgga 300
 aactattatt actactccgg tatggacctc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg 360

agc

363

<210> 58
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-113 VH PROTEIN

<400> 58

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Leu Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 59
 <211> 331
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-113 VL ADN

<400> 59
 cagtctgtgc tgactcagcc acccgcagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcgtgttctg gaagtgattc caacatcggg agaagaagtg taaactggta ccagcagttc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaacgata agcggccctc agtgggtccct 180
 gaccgattct ctggctccaa gtccggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 gctgaggatg aggctgatta ttactgtgca gcatgggatg ccagcctgag tggtcctgtg 300
 ttcgaggagg gcaccagct gaccgtcctc g 331

<210> 60
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-113 VL PROTEIN

<400> 60

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg
 20 25 30

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

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

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

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu
 85 90 95

Ser Gly Pro Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 61
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-114 VH ADN

<400> 61
 caggtgcagc tgggtgcaatc tggggctgag gtcaagaagc ctgggtcctc ggtgaaagtc 60
 tcttgcaagt cttctggagg cacctccaat aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gccttgactg gatggggcggg atcagcccta tctttggttc gacagcctac 180
 gcacagaaat tccagggcag agtcactatt tccgcggaca tattttcgaa cacagcctac 240
 atggagctga acagcctgac atctgaggac acggccgtat atttctgtgc gaggcacggg 300
 aattattatt actactccgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcg 360
 agc 363

<210> 62
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-114 VH PROTEIN

<400> 62

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 Ser Ser Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 63
 <211> 331
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-114 VL ADN

<400> 63
 tcctatgtgc tgactcagcc acccgcagtg tctgggaccc ccgggcagag ggtcaccatc 60
 tcgtgttctg gaagtgattc caacatcggg agaagaagtg taaactggta ccagcagttc 120
 ccaggaacgg cccccaaact cctcatctat agtaacgatc agcggccctc agtggtcctt 180
 gaccgattct ctggctccaa gtccggcacc tcagcctccc tggccatcag tgggctccag 240
 tctgaagatg aggccgaata ttactgtgca gcatgggatg acagcctgaa gggggctgtg 300
 ttcggaggag gcaccagct gaccgtcctc g 331

<210> 64
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> SC09-114 VL PROTEIN

<400> 64

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

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg
 20 25 30

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu
 85 90 95

Lys Gly Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu
 100 105 110

<210> 65
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK1 (HuVK1B)

<400> 65
 gacatccagw tgacccagtc tcc

23

<210> 66
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK2 (HuVK2)

<400> 66
 gatgttgtga tgactcagtc tcc

23

<210> 67
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK3 (HuVK2B2)

<400> 67

gatattgtga tgacccagac tcc

23

<210> 68
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK4 (HuVK3B)

<400> 68
 gaaattgtgw tgacrcagtc tcc

23

<210> 69
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK5 (HuVK5)

<400> 69
 gaaacgacac tcacgcagtc tcc

23

<210> 70
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK6 (HuVK6)

<400> 70
 gaaattgtgc tgactcagtc tcc

23

<210> 71
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OCK (HuCK)

<400> 71
 acactctccc ctgttgaagc tctt

24

<210> 72
 <211> 23

<212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL1 (HuVL1A)

<400> 72
 cagtctgtgc tgactcagcc acc

23

<210> 73
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL1 (HuVL1B)

<400> 73
 cagtctgtgy tgacgcagcc gcc

23

<210> 74
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL1 (HuVL1C)

<400> 74
 cagtctgtcg tgacgcagcc gcc

23

<210> 75
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL2 (HuVL2B)

<400> 75
 cagtctgccc tgactcagcc

20

<210> 76
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL3 (HuVL3A)

<400> 76	
tcctatgwgcc tgactcagcc acc	23
<210> 77	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Nhân tạo	
<220>	
<223> OL4 (HuVL3B)	
<400> 77	
tctttctgagc tgactcagga ccc	23
<210> 78	
<211> 20	
<212> ADN	
<213> Nhân tạo	
<220>	
<223> OL5 (HuVL4B)	
<400> 78	
cagcytgtgc tgactcaatc	20
<210> 79	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Nhân tạo	
<220>	
<223> OL6 (HuVL5)	
<400> 79	
caggctgtgc tgactcagcc gtc	23
<210> 80	
<211> 23	
<212> ADN	
<213> Nhân tạo	
<220>	
<223> OL7 (HuVL6)	
<400> 80	
aattttatgc tgactcagcc cca	23

<210> 81
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL8 (HuVL7/8)

<400> 81
 cagrctgtgg tgacycagga gcc

23

<210> 82
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL9 (HuVL9)

<400> 82
 cwgcctgtgc tgactcagcc mcc

23

<210> 83
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL9 (HuVL10)

<400> 83
 caggcagggc tgactcag

18

<210> 84
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OCL (HuCL2)

<400> 84
 tgaacattct gtaggggcca ctg

23

<210> 85
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OCL (HuCL7)

 <400> 85
 agagcattct gcaggggcca ctg 23

<210> 86
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH1 (HuVH1B7A)

 <400> 86
 cagrtgcagc tgggtgcartc tgg 23

<210> 87
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH1 (HuVH1C)

 <400> 87
 saggtccagc tggtrcagtc tgg 23

<210> 88
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH2 (HuVH2B)

 <400> 88
 cagrtcacct tgaaggagtc tgg 23

<210> 89
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH3 (HuVH3A)

 <400> 89
 gaggtgcagc tgggtggag 18

<210> 90
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH4 (HuVH3C)

<400> 90
 gaggtgcagc tggaggagwc ygg

23

<210> 91
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH5 (HuVH4B)

<400> 91
 caggtgcagc tacagcagtg ggg

23

<210> 92
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH6 (HuVH4C)

<400> 92
 cagstgcagc tgcaggagtc sgg

23

<210> 93
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH7 (HuVH6A)

<400> 93
 caggtacagc tgcagcagtc agg

23

<210> 94
 <211> 24
 <212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OCM (HuCIgM)

<400> 94

tggaagaggc acgttctttt cttt

24

<210> 95

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OK1S (HuVK1B-SAL)

<400> 95

tgagcacaca ggtcgacgga catccagwtg acccagtctc c

41

<210> 96

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OK2S (HuVK2-SAL)

<400> 96

tgagcacaca ggtcgacgga tgttgtgatg actcagtctc c

41

<210> 97

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OK3S (HuVK2B2-SAL)

<400> 97

tgagcacaca ggtcgacgga tatttgtgatg acccagactc c

41

<210> 98

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OK4S (HuVK3B-SAL)

<400> 98
 tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgwtg acrcagtctc c 41

<210> 99
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK5S (HuVK5-SAL)

<400> 99
 tgagcacaca ggtcgacgga aacgacactc acgcagtctc c 41

<210> 100
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OK6S (HuVK6-SAL)

<400> 100
 tgagcacaca ggtcgacgga aattgtgctg actcagtctc c 41

<210> 101
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OJK1 (HuJK1-NOT)

<400> 101
 gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatttccacc ttggtccc 48

<210> 102
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OJK2 (HuJK2-NOT)

<400> 102
 gagtcattct cgacttgcgg ccgcacgttt gatctccagc ttggtccc 48

<210> 103

<211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJK3 (HuJK3-NOT)

 <400> 103
 gagtcattct cgacttgcg cgcacgttt gatattccact ttggtccc 48

 <210> 104
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJK4 (HuJK4-NOT)

 <400> 104
 gagtcattct cgacttgcg cgcacgttt gatctccacc ttggtccc 48

 <210> 105
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJK5 (HuJK5-NOT)

 <400> 105
 gagtcattct cgacttgcg cgcacgttt aatctccagt cgtgtccc 48

 <210> 106
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL1S (HuVL1A-SAL)

 <400> 106
 tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgctg actcagccac c 41

 <210> 107
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>

<223> OL1S (HuVL1B-SAL)

<400> 107

tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtgytg acgcagccgc c

41

<210> 108

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OL1S (HuVL1C-SAL)

<400> 108

tgagcacaca ggtcgacgca gtctgtcgtg acgcagccgc c

41

<210> 109

<211> 38

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OL2S (HuVL2B-SAL)

<400> 109

tgagcacaca ggtcgacgca gtctgccctg actcagcc

38

<210> 110

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OL3S (HuVL3A-SAL)

<400> 110

tgagcacaca ggtcgacgtc ctatgwgctg actcagccac c

41

<210> 111

<211> 41

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OL4S (HuVL3B-SAL)

<400> 111

tgagcacaca ggtcgacgtc ttctgagctg actcaggacc c

41

<210> 112
 <211> 38
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL5S (HuVL4B-SAL)

 <400> 112
 tgagcacaca ggtcgacgca gcytgtgctg actcaatc 38

 <210> 113
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL6S (HuVL5-SAL)

 <400> 113
 tgagcacaca ggtcgacgca ggctgtgctg actcagccgt c 41

 <210> 114
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL7S (HuVL6-SAL)

 <400> 114
 tgagcacaca ggtcgacgaa ttttatgctg actcagcccc a 41

 <210> 115
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL8S (HuVL7/8-SAL)

 <400> 115
 tgagcacaca ggtcgacgca grctgtgggtg acycaggagc c 41

 <210> 116
 <211> 41
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OL9S (HuVL9-SAL)

 <400> 116
 tgagcacaca ggtcgacgcw gcctgtgctg actcagccmc c 41

 <210> 117
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OL9S (HuVL10-SAL)

 <400> 117
 tgagcacaca ggtcgacgca ggcagggctg actcag 36

 <210> 118
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJL1 (HuJL1-NOT)

 <400> 118
 gagtcattct cgacttgccg ccgcacctag gacgggtgacc ttggtccc 48

 <210> 119
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJL2 (HuJL2/3-NOT)

 <400> 119
 gagtcattct cgacttgccg ccgcacctag gacgggtcagc ttggtccc 48

 <210> 120
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

 <220>
 <223> OJL3 (HuJL7-NOT)

 <400> 120

gagtcattct cgacttgcgg ccgcaccgag gacggtcagc tgggtgcc 48

<210> 121
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH1S (HuVH1B-SFI)

<400> 121
 gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagrtgc agctgggtgca rtctgg 56

<210> 122
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH1S (HuVH1C-SFI)

<400> 122
 gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccsaggtcc agctggtrca gtctgg 56

<210> 123
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH2S (HuVH2B-SFI)

<400> 123
 gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gcccagrtca ccttgaagga gtctgg 56

<210> 124
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OH3S (HuVH3A-SFI)

<400> 124
 gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgaggtgc agctgggtgga g 51

<210> 125
 <211> 56

<212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> OH4S (HuVH3C-SFI)

<400> 125

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccgaggtgc agctggtgga gwcyyg 56

<210> 126

<211> 56

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OH5S (HuVH4B-SFI)

<400> 126

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccaggtgc agctacagca gtgggg 56

<210> 127

<211> 56

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OH6S (HuVH4C-SFI)

<400> 127

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccagstgc agctgcagga gtcsgg 56

<210> 128

<211> 56

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OH7S (HuVH6A-SFI)

<400> 128

gtcctcgcaa ctgcggccca gccggccatg gccaggtac agctgcagca gtcagg 56

<210> 129

<211> 36

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> OJH1 (HuJH1/2-XHO)

<400> 129
 gagtcattct cgactcgaga crgtgaccag ggtgcc 36

<210> 130
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OJH2 (HuJH3-XHO)

<400> 130
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccat tgtccc 36

<210> 131
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OJH3 (HuJH4/5-XHO)

<400> 131
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccag ggttcc 36

<210> 132
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> OJH4 (HuJH6-XHO)

<400> 132
 gagtcattct cgactcgaga cggtgaccgt ggtccc 36

<210> 133
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> HC CDR1

<400> 133

Gly Gly Thr Ser Asn Asn Phe Gly
 1 5

<210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> HC CDR2

<400> 134

Ile Ser Pro Ile Phe Gly Ser Thr
 1 5

<210> 135
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> HC CDR3

<400> 135

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser Gly Met Asp Leu
 1 5 10

<210> 136
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 136

Asn Val Gly Ser Asn Ser
 1 5

<210> 137
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR2

<400> 137

Asp Asp Arg
1

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> LC CDR3

<400> 138

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Arg Val
1 5 10

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> HC CDR1

<400> 139

Gly Gly Thr Ser Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> HC CDR2

<400> 140

Val Ser Pro Ile Phe Gly Ser Thr
1 5

<210> 141
<211> 14
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> HC CDR3

<400> 141

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Asn Ser Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 142

<211> 8

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR1

<400> 142

Asp Ser Asn Ile Gly Arg Arg Ser
1 5

<210> 143

<211> 3

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR2

<400> 143

Ser Asn Asp
1

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR3

<400> 144

Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Lys Gly Ala Val
1 5 10

<210> 145

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> HC CDR3

<400> 145

Ala	Arg	His	Gly	Asn	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Met	Asp	Leu
1				5					10				

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR1

<400> 146

Ser	Ser	Asp	Val	Gly	Gly	Tyr	Asn	Tyr
1				5				

<210> 147

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR3

<400> 147

Cys	Ser	Tyr	Ala	Gly	Ser	Ala	Lys	Gly	Val
1				5				10	

<210> 148

<211> 6

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR1

<400> 148

Asn	Ile	Gly	Ser	Lys	Thr
1				5	

<210> 149
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR2

<400> 149

Gly Asp Ser
 1

<210> 150
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR3

<400> 150

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Pro Gly Ala Val
 1 5 10

<210> 151
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> HC CDR2

<400> 151

Ile Ser Pro Ile Phe Gly Ser Ala
 1 5

<210> 152
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> HC CDR3

<400> 152

Ala Arg His Gly Asn Tyr Tyr Tyr Tyr Ser Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 153
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 153

Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
 1 5

<210> 154
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR2

<400> 154

Gly Asp Asp
 1

<210> 155
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR3

<400> 155

Ala Thr Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly His Val
 1 5 10

<210> 156
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 156

Gln His Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 157

<211> 3

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR2

<400> 157

Ser Ala Ser
1

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR3

<400> 158

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 159

<211> 3

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR2

<400> 159

Val Asp Ser
1

<210> 160

<211> 13

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR3

<400> 160

Gln	Val	Trp	Asp	Ser	Asn	Ser	Asp	His	Pro	Gly	Ala	Val
1				5					10			

<210> 161

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> HC CDR3

<400> 161

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

<210> 162

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> HC CDR3

<400> 162

Ala	Arg	His	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Met	Asp	Val
1				5					10				

<210> 163

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> LC CDR1

<400> 163

Ser	Ser	Asn	Ile	Gly	Ala	Gly	Tyr	Asp
1				5				

<210> 164

<211> 3

<212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR2

<400> 164

Gly Asn Asn
 1

<210> 165
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR3

<400> 165

Gln Ser Tyr Asp Gln Asn Leu Ser Glu Gly Val
 1 5 10

<210> 166
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 166

Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 167
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR2

<400> 167

Gly Ala Ser
 1

<210> 168
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR3

<400> 168

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Phe Ala
 1 5

<210> 169
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 169

Asn Ile Gly Ser Lys Ser
 1 5

<210> 170
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR3

<400> 170

Gln Ser Tyr Asp Ser Gly Leu Ser Ala Ser Pro Tyr Val
 1 5 10

<210> 171
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> LC CDR1

<400> 171

Ser Ala Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp
1 5

<210> 172
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> LC CDR3

<400> 172

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ala Leu
1 5 10

<210> 173
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> LC CDR3

<400> 173

Ala Ala Trp Asp Ala Ser Leu Ser Gly Pro Val
1 5 10

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> LC CDR2

<400> 174

Asp Val Ser
1

<210> 175
<211> 10515
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Vector pIg-C911-HCgamma1

<400> 175

tcgacggatc	gggagatctc	ccgatcccct	atggtgcact	ctcagtacaa	tctgctctga	60
tgccgcatag	ttaagccagt	atctgctccc	tgcttgtgtg	ttggagggtcg	ctgagtagtg	120
cgcgagcaaa	atttaagcta	caacaaggca	aggcttgacc	gacaattgca	tgaagaatct	180
gcttaggggtt	aggcgttttg	cgctgcttcg	ctaggtgggc	aatattggcc	attagccata	240
ttattcattg	gttatatagc	ataaatcaat	attggctatt	ggccattgca	tacgttgtat	300
ccatatcata	atatgtacat	ttatatggc	tcatgtccaa	cattaccgcc	atgttgacat	360
tgattattga	ctagttatta	atagtaatca	attacggggt	cattagttca	tagcccatat	420
atggagttcc	gcgttacata	acttacggta	aatggcccgc	ctggctgacc	gccaacgac	480
ccccgccc	tgacgtcaat	aatgacgtat	gttcccatag	taacgccaat	agggactttc	540
cattgacgtc	aatgggtgga	gtatttacgg	taaactgccc	acttggcagt	acatcaagt	600
tatcatatgc	caagtacgcc	ccctattgac	gtcaatgacg	gtaaatggcc	cgcttggcat	660
tatgcccagt	acatgacctt	atgggacttt	cctacttggc	agtacatcta	cgtattagtc	720
atcgctatta	ccatggtgat	gcggttttgg	cagtacatca	atgggcgtgg	atagcggttt	780
gactcacggg	gatttccaag	tctccacccc	attgacgtca	atgggagttt	gttttggcac	840
caaaatcaac	gggactttcc	aaaatgtcgt	aacaactccg	cccattgac	gcaaattggc	900
ggtaggcgtg	tacggtggga	ggtctatata	agcagagctc	gtttagtga	ccgtcagatc	960
gcctggagac	gccatccacg	ctgttttgac	ctccatagaa	gacaccggga	ccgatccagc	1020
ctccgcggcc	gggaacggtg	cattggaagc	tggcctggat	atcctgactc	tcttaggtag	1080
ccttgcagaa	gttggtcgtg	aggcactggg	caggtaagta	tcaaggttac	aagacagggt	1140
taaggagatc	aatagaaact	gggcttgtcg	agacagagaa	gactcttgcg	tttctgatag	1200
gcacctattg	gtcttactga	catccacttt	gcctttctct	ccacagggtg	ccactcccag	1260
ttcaattaca	gctcgccacc	atgggatgga	gctgtatcat	cctcttcttg	gtactgctgc	1320
tggcccagcc	ggccagtgac	cttgaccggt	gcaccacttt	tgatgatggt	caagctccta	1380
attacactca	acatacttca	tctatgaggg	gggtttacta	tcctgatgaa	attttttagat	1440
cggacactct	ttatttaact	caggatttat	ttcttccatt	ttattcta	gttacagggt	1500
ttcatactat	taatcatacg	tttggcaacc	ctgtcatacc	ttttaaggat	ggtattttatt	1560

ttgctgccac agagaaatca aatgttgtcc gtggttgggt ttttggttct accatgaaca	1620
acaagtcaca gtcggtgatt attattaaca attctactaa tggtgttata cgagcatgta	1680
actttgaatt gtgtgacaac cctttctttg ctgtttctaa acccatgggt acacagacac	1740
atactatgat attcgataat gcatttaatt gcactttcga gtacatatct gatgcctttt	1800
cgcttgatgt ttcagaaaag tcaggttaatt ttaaacaactt acgagagttt gtgttttaaaa	1860
ataaagatgg gtttctctat gtttataagg gctatcaacc tatagatgta gttcgtgatc	1920
taccttctgg ttttaacact ttgaaaccta tttttaagtt gcctcttggt attaacatta	1980
caaatttttag agccattctt acagcctttt cacctgctca agacatttggt ggcacgtcag	2040
ctgcagccta ttttgttggc tatttaaagc caactacatt tatgctcaag tatgatgaaa	2100
atggtacaat cacagatgct gttgattggt ctcaaatcc acttgctgaa ctcaaatgct	2160
ctgttaagag ctttgagatt gacaaaggaa tttaccagac ctctaatttc agggttgttc	2220
cctcaggaga tggtgtgaga ttccctaata ttacaaactt gtgtcctttt ggagaggttt	2280
ttaatgctac taaattccct tctgtctatg catgggagag aaaaaaatt tctaattgtg	2340
ttgctgatta ctctgtgctc tacaactcaa catttttttc aacctttaag tgctatggcg	2400
tttctgccac taagttgaat gatctttgct tctccaatgt ctatgcagat tctttttag	2460
tcaagggaga tgatgtaaga caaatagcgc caggacaaac tgggtgttatt gctgattata	2520
attataaatt gccagatgat ttcattgggtt gtgtccttgc ttggaatact aggaacattg	2580
atgctacttc aactggtaat tataattata aatataggta tcttagacat ggcaagctta	2640
ggccctttga gagagacata tctaattgtc ctttctcccc tgatggcaaa ccttgcaccc	2700
cacctgctct taattgttat tggccattaa atgattatgg tttttacacc actactggca	2760
ttggctacca accttacaga gttgtagtac tttcttttga acttttaaatt gcaccggcca	2820
cggtttgtgg accaaaatta tccactgacc ttattaagaa ccagtgtgtc aattttaatt	2880
ttaatggact cactggtact ggtgtgttaa ctcttcttc aaagagattt caaccatttc	2940
aacaatttgg ccgtgatgtt tctgatttca ctgattccgt tcgagatcct aaaacatctg	3000
aaatattaga catttcacct tgctcttttg ggggtgtaag tgtaattaca cctggaacaa	3060
atgcttcac tgaagttgct gttctatata aagatgttaa ctgcactgat gtttctacag	3120

caattcatgc agatcaactc acaccagctt ggcgcataata ttctactgga aacaatgtat	3180
tccagactca ggcaggctgt cttataggag ctgagcatgt cgacacttct tatgagtgcg	3240
acattcctat tggagctggc atttgtgcta gttaccatac agtttcttta ttacgtagta	3300
ctagccaaaa atctattgtg gcttatacta tgtcttttagg tgctgatagt tcaattgctt	3360
actctaataa caccattgct atacctacta acttttcaat tagcattact acagaagtaa	3420
tgctgttttc tatggctaaa acctccgtag attgtaatat gtacatctgc ggagattcta	3480
ctgaatgtgc taatttgctt ctccaatatg gtagcttttg cacacaacta aatcgtgcac	3540
tctcaggtat tgctgctgaa caggatcgca acacacgtga agtgttcgct caagtcaaac	3600
aaatgtacaa aacccaact ttgaaatatt ttggtggttt taatttttca caaatattac	3660
ctgaccctct aaagccaact aagaggctct ttattgagga cttgctcttt aataagggtga	3720
cactcgctga tgctggcttc atgaagcaat atggcgaatg cctaggtgat attaatgcta	3780
gagatctcat ttgtgcgcag aagttcaatg gacttacagt gttgccacct ctgctcactg	3840
atgatatgat tgctgcctac actgctgctc tagttagtgg tactgccact gctggatgga	3900
catttggtgc tggcgctgct cttcaaatac cttttgctat gcaaattggca tatagggttca	3960
atggcattgg agttacccaa aatgttctct atgagaacca aaaacaaatc gccaaccaat	4020
ttaacaaggc gattagtcaa attcaagaat cacttacaac aacatcaact gcattgggca	4080
agctgcaaga cgttgttaac cagaatgctc aagcattaaa cacacttggt aaacaactta	4140
gctctaattt tggtgcaatt tcaagtgtgc taaatgatat ctttcgcga cttgataaag	4200
tcgaggcgga ggtacaaatt gacagggtta ttacaggcag acttcaaagc cttcaaacct	4260
atgtaacaca acaactaatc agggctgctg aaatcagggc ttctgctaatt cttgctgcta	4320
ctaaaatgtc tgagtgtgtt cttggacaat caaaaagagt tgacttttgt ggaaagggct	4380
accaccttat gtccttccca caagcagccc cgcattggtgt tgtcttccta catgtcacgt	4440
atgtgccatc ccaggagagg aacttcacca cagcgccagc aatttgatcat gaaggcaaag	4500
catacttccc tcgtgaagggt gtttttgtgt ttaatggcac ttcttggttt attacacaga	4560
ggaacttctt ttctccacaa ataattacta cagacaatac atttgtctca ggaaattgtg	4620
atgtcgttat tggcatcatt aacaacacag tttatgatcc tctgcaacct gagcttgact	4680
cattcaaaga agagctggac aagtacttca aaaatcatac atcaccagat gttgattttg	4740

gcgacatttc aggcattaac gcttctgtcg tcaacattca aaaagaaatt gaccgcctca	4800
atgagggtcg taaaaattta aatgaatcac tcattgacct tcaagaactg ggaaaatatg	4860
agcaatatat taaatggcct ctcgacgaac aaaaactcat ctcagaagag gatctgaatg	4920
ctgtgggcca ggacacgcag gaggtcatcg tgggtgccaca ctccttgccc ttttaagggtg	4980
tggatgatctc agccatcctg gccctggtgg tgctcaccat catctccctt atcatcctca	5040
tcatgctttg gcagaagaag ccacgttagg cggccgctcg agtgctagca ccaagggccc	5100
cagcgtgttc cccctggccc ccagcagcaa gagcaccagc ggcggcacag ccgccctggg	5160
ctgcctggtg aaggactact tccccgagcc cgtgaccgtg agctggaaca gcggcgcctt	5220
gaccagcggc gtgcacacct tccccgccgt gctgcagagc agcggcctgt acagcctgag	5280
cagcgtggtg accgtgcccc gcagcagcct gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa	5340
ccacaagccc agcaacacca aggtggacaa acgcgtggag cccaagagct gcgacaagac	5400
ccacacctgc cccccctgcc ctgccccga gctgctgggc ggaccctccg tgttcctgtt	5460
ccccccaag cccaaggaca ccctcatgat cagccggacc cccgaggtga cctgcgtggt	5520
ggtggacgtg agccacgagg accccgaggt gaagttcaac tggtagctgg acggcgtgga	5580
ggtgcacaac gccaaagacca agccccggga ggagcagtac aacagcacct accgggtggt	5640
gagcgtgctc accgtgctgc accaggactg gctgaacggc aaggagtaca agtgcaaggt	5700
gagcaacaag gccctgcctg ccccatcga gaagaccatc agcaaggcca agggccagcc	5760
ccgggagccc caggtgtaca ccctgcccc cagccgggag gagatgacca agaaccaggt	5820
gtccctcacc tgtctggtga agggcttcta cccagcgcac atcgccgtgg agtgggagag	5880
caacggccag cccgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggaca gcgacggcag	5940
cttcttctctg tacagcaagc tcaccgtgga caagagccgg tggcagcagg gcaacgtgtt	6000
cagctgcagc gtgatgcacg aggccctgca caaccactac accagaaga gcctgagcct	6060
gagccccggc aagtgataat ctagagggcc cgtttaaacc cgctgatcag cctcgactgt	6120
gccttctagt tgccagccat ctgttggttg cccctcccc gtgccttcct tgaccctgga	6180
aggtgccact cccactgtcc tttcctaata aaatgaggaa attgcatcgc attgtctgag	6240
taggtgtcat tctattctgg ggggtgggt ggggcaggac agcaagggg aggattggga	6300

agacaatagc aggcattgctg gggatgcggt gggctctatg gcttctgagg cggaagaac	6360
cagctggggc tctagggggt atccccacgc gccctgtagc ggcgcattaa gcgcggcggg	6420
tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc gccctagcgc ccgctccttt	6480
cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt ccccgtaag ctctaaatcg	6540
ggggctccct ttaggggttc gatttagtgc tttaacggcac ctcgaccca aaaaacttga	6600
ttaggggtgat gggtcacgta gtgggccatc gccctgatag acgggtttttc gccctttgac	6660
gttgaggtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa actggaacaa cactcaaccc	6720
tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccc atttcggcct attggttaaa	6780
aatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattaattc tgtggaatgt gtgtcagtta	6840
gggtgtggaa agtccccagg ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat	6900
tagtcagcaa ccagggtgtg aaagtcccca ggctccccag caggcagaag tatgcaaagc	6960
atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa ctccgcccatt cccgccccta	7020
actccgcca gtccgcca ttctccgcc catggctgac taattttttt tatttatgca	7080
gaggccgagg ccgcctctgc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg ctttttttga	7140
ggcctaggct ttgcaaaaa gctcccggga gcttgatat ccattttcgg atctgatcaa	7200
gagacaggat gaggatcggt tcgcatgatt gaacaagatg gattgcacgc aggttctccg	7260
gccgcttggg tggagaggct attcggctat gactgggcac aacagacaat cggctgctct	7320
gatgccgccg tggtccggct gtcagcgag gggcgcccg ttctttttgt caagaccgac	7380
ctgtccggtg ccctgaatga actgcaggac gaggcagcgc ggctatcgtg gctggccacg	7440
acgggcgttc cttgcgcagc tgtgctcgac gttgtcactg aagcgggaag ggactggctg	7500
ctattgggcy aagtgcggg gcaggatctc ctgtcatctc accttgctcc tgccgagaaa	7560
gtatccatca tggctgatgc aatgcggcg ctgcatacgc ttgatccggc tacctgccca	7620
ttcgaccacc aagcgaaaca tcgcatcgag cgagcacgta ctcggatgga agccggtctt	7680
gtcgatcagg atgatctgga cgaagagcat caggggctcg cgccagccga actgttcgcc	7740
aggctcaagg cgcgcagtc cgacggcgag gatctcgtcg tgacccatgg cgatgcctgc	7800
ttgccgaata tcatggtgga aaatggccgc ttttctggat tcatcgactg tggccggctg	7860
ggtgtggcgg accgctatca ggacatagcg ttggctaccc gtgatattgc tgaagagctt	7920

ggcggcgaat gggctgaccg cttcctcgtg ctttacggta tcgccgctcc cgattcgcag	7980
cgcatcgcct tctatcgctt tcttgacgag ttctttctgag cgggactctg gggttcga	8040
tgaccgacca agcgacgccc aacctgccat cacgagatct cgattccacc gccgccttct	8100
atgaaagggtt gggcttcgga atcgttttcc gggacgccgg ctggatgatc ctccagcgcg	8160
gggatctcat gctggagttc ttcgcccacc ccaacttggt tattgcagct tataatgggt	8220
acaaataaag caatagcatc acaaatttca caaataaagc atttttttca ctgcattcta	8280
gttgtgggtt gtccaaactc atcaatgtat cttatcatgt ctgtataccg tcgacctcta	8340
gctagagctt ggcgtaataca tggatcatag tgtttcctgt gtgaaattgt tatccgctca	8400
caattccaca caacatacga gccggaagca taaagtgtaa agcctggggg gcctaataag	8460
tgagctaact cacattaatt gcgttgcgct cactgcccgc tttccagtcg ggaaacctgt	8520
cgtgccagct gcattaatga atcggccaac gcgcggggag aggcgggttg cgtattgggc	8580
gctcttccgc ttctcgcctc actgactcgc tgcgctcggg cgttcggctg cggcgagcg	8640
tatcagctca ctcaaaggcg gtaatacggg tatccacaga atcaggggat aacgcaggaa	8700
agaacatgtg agcaaaaggc cagcaaaagg ccaggaaccg taaaaaggcc gcgttgctgg	8760
cgtttttcca taggctccgc cccctgacg agcatcaca aaatcgacgc tcaagtcaga	8820
ggtggcgaaa cccgacagga ctataaagat accaggcggt tccccctgga agctccctcg	8880
tgcgctctcc tgttccgacc ctgccgctta ccggatacct gtccgccttt ctcccttcgg	8940
gaagcgtggc gctttctcat agctcacgct gtaggtatct cagttcgggt taggtcggtc	9000
gctccaagct gggctgtgtg cacgaacccc ccgttcagcc cgaccgctgc gccttatccg	9060
gtaactatcg tcttgagtcc aaccgggtaa gacacgactt atcgccactg gcagcagcca	9120
ctggtaacag gattagcaga gcgaggtatg taggcgggtg tacagagttc ttgaagtggg	9180
ggcctaacta cggctacact agaagaacag tatgtggtat ctgcgctctg ctgaagccag	9240
ttaccttcgg aaaaagaggt gtagctctt gatccggcaa acaaaccacc gctggtagcg	9300
gtttttttgt ttgcaagcag cagattacgc gcagaaaaaa aggatctcaa gaagatcctt	9360
tgatcttttc tacgggggtc gacgctcagt ggaacgaaaa ctcacgttaa gggattttgg	9420
tcatgagatt atcaaaaagg atcttcacct agatcctttt aaattaaaaa tgaagtttta	9480

aatcaatcta aagtatatat gagtaaactt ggtctgacag ttaccaatgc ttaatcagtg 9540
aggcacctat ctcagcgatc tgtctatttc gttcatccat agttgcctga ctccccgtcg 9600
tgtagataac tacgatacgg gagggcttac catctggccc cagtgcctga atgataccgc 9660
gagacccacg ctcaccgggt ccagatttat cagcaataaa ccagccagcc ggaagggccg 9720
agcgcagaag tggtcctgca actttatccg cctccatcca gtctattaat tggtgccggg 9780
aagctagagt aagtagttcg ccagttaata gtttgcgcaa cggtgttgcc attgctacag 9840
gcatcgtggt gtcacgctcg tcgtttggta tggcttcatt cagctccggg tcccaacgat 9900
caaggcgagt tacatgatcc cccatgttgt gcaaaaaagc ggtagctcc ttcggtcctc 9960
cgatcgttgt cagaagtaag ttggccgcag tgttatcact catggttatg gcagcactgc 10020
ataattctct tactgtcatg ccatccgtaa gatgcttttc tgtgactggg gagtactcaa 10080
ccaagtcatt ctgagaatag tgtatgcggc gaccgagttg ctcttgcccg gcgtcaatac 10140
gggataatac cgcgccacat agcagaactt taaaagtgtc catcattgga aaacgttctt 10200
cggggcgaaa actctcaagg atcttaccgc tgttgagatc cagttcgatg taaccactc 10260
gtgcacccaa ctgatcttca gcatctttta ctttcaccag cgtttctggg tgagcaaaaa 10320
caggaaggca aaatgccgca aaaaaggga taagggcgac acggaaatgt tgaatactca 10380
tactcttcct ttttcaatat tattgaagca tttatcaggg ttattgtctc atgagcggat 10440
acatatttga atgtatttag aaaaataaac aaataggggt tccgcgcaca tttccccgaa 10500
aagtgccacc tgacg 10515

<210> 176
<211> 8777
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Vector pIg-C909-Ckappa

<400> 176
tcgacggatc gggagatctc ccgatccct atggtgcact ctcagtacaa tctgctctga 60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttggtg ttggaggtcg ctgagtagtg 120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattgtt aattaacatg 180
aagaatctgc ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtggtcaa tattggccat 240

tagccatatt attcattggg tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata	300
cgttgtatcc atatcataat atgtacattt atattggctc atgtccaaca ttaccgccat	360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata	420
gcccataatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgctt ggctgaccgc	480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag	540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtag	600
atcaagtgtg tcatatgcc agtacgcccc ctattgacgt caatgacggg aaatggcccc	660
cctggcatta tgcccagtag atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg	720
tattagtcac cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtagat	780
agcggtttga ctacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtttgt	840
tttggcacca aaatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc	900
aaatgggagg taggcgtgta cgggtggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc	960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc	1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt	1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag	1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac	1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca	1260
attacagctc gccaccatgc ggctgcccgc ccagctgctg ggccttctca tgctgtgggt	1320
gcccgcctcg agatctatcg atgcatgcca tgggtaccaag cttgccacca tgagcagcag	1380
ctcttggtg ctgctgagcc tgggtggcgt gacagccgcc cagagcacca tcgaggagca	1440
ggccaagacc ttcttggaac agttcaacca cgaggccgag gacctgttct accagagcag	1500
cctggccagc tggaactaca acaccaacat caccgaggag aacgtgcaga acatgaacaa	1560
cgccggcgac aagtggagcg ccttcctgaa ggagcagagc aactggccc agatgtaccc	1620
cctgcaggag atccagaacc tgaccgtgaa gctgcagctg caggccctgc agcagaacgg	1680
cagcagcgtg ctgagcgagg acaagagcaa ggggctgaac accatcctga acaccatgtc	1740
caccatctac agcaccggca aagtgtgcaa ccccgacaac cccagaggat gcctgctgct	1800

ggagcccggc	ctgaacgaga	tcatggccaa	cagcctggac	tacaacgagc	ggctgtgggc	1860
ctgggagagc	tggcggagcg	aagtgggcaa	gcagctgcgg	cccctgtacg	aggagtacgt	1920
ggtgctgaag	aacgagatgg	ccagggccaa	ccactacgag	gactacggcg	actactggag	1980
aggcgactac	gaagtgaacg	gcgtggacgg	ctacgactac	agcagaggcc	agctgatcga	2040
ggacgtggag	cacaccttcg	aggagatcaa	gcctctgtac	gagcacctgc	acgcctacgt	2100
gcggggccaag	ctgatgaacg	cctaccccg	ctacatcagc	cccatcggct	gcctgcccgc	2160
ccacctgctg	ggcgacatgt	ggggccggtt	ctggaccaac	ctgtacagcc	tgaccgtgcc	2220
cttcggccag	aagcccaaca	tcgacgtgac	cgacgccatg	gtggaccagg	cctgggacgc	2280
ccagcggatc	ttcaaggagg	ccgagaagtt	cttcgtgagc	gtgggcctgc	ccaacatgac	2340
ccagggcttt	tgggagaaca	gcatgctgac	cgaccccgcc	aatgtgcaga	aggccgtgtg	2400
ccaccccacc	gcctgggacc	tgggcaagg	cgacttccgg	atcctgatgt	gcaccaaagt	2460
gaccatggac	gacttctga	ccgcccacca	cgagatgggc	cacatccagt	acgacatggc	2520
ctacgccgcc	cagcccttcc	tgctgcggaa	cggcgccaac	gagggctttc	acgaggccgt	2580
gggcgagatc	atgagcctga	gcgccgccac	ccccaaagc	ctgaagagca	tcggcctgct	2640
gagccccgac	ttccaggagg	acaacgagac	cgagatcaac	ttcctgctga	agcaggccct	2700
gaccatcgtg	ggcaccctgc	ccttcaccta	catgctggag	aagtggcggt	ggatggtgtt	2760
taagggcgag	atccccaagg	accagtggat	gaagaagtgg	tgggagatga	agcgggagat	2820
cgtgggcgtg	gtggagcccc	tgccccacga	cgagacctac	tgcgaccccg	ccagcctgtt	2880
ccacgtgagc	aacgactact	ccttcaccta	gtactacacc	cggaccctgt	accagttcca	2940
gttccaggag	gccctgtgcc	aggccgcca	gcacgagggc	cccctgcaca	agtgcgacat	3000
cagcaacagc	accgaggccg	gacagaaact	gttcaacatg	ctgcggctgg	gcaagagcga	3060
gccctggacc	ctggccctgg	agaatgtggt	gggcgccaa	aacatgaatg	tgcgccccct	3120
gctgaactac	ttcgagcccc	tggtcacctg	gctgaaggac	cagaacaaga	acagcttcgt	3180
gggctggagc	accgactgga	gccctacgc	cgaccagagc	atcaaagtgc	ggatcagcct	3240
gaagagcgcc	ctgggcgaca	aggcctacga	gtggaacgac	aacgagatgt	acctgttccg	3300
gagcagcgtg	gcctatgcca	tgcggcagta	cttcctgaaa	gtgaagaacc	agatgatcct	3360
gttcggcgag	gaggacgtga	gagtggccaa	cctgaagccc	cggatcagct	tcaacttctt	3420

cgtgaccgcc cccaagaacg tgagcgacat catcccccg accgaagtgg agaaggccat	3480
ccggatgagc cggagccgga tcaacgacgc cttccggctg aacgacaact ccctggagtt	3540
cctgggcatc cagcccaccc tgggccctcc caaccagccc cccgtgagca tctggctgat	3600
cgtgttttggc gtggtgatgg gcgtgatcgt ggtgggaatc gtgatcctga tcttcaccgg	3660
catccgggac cggaagaaga agaacaaggc ccggagcggc gagaaccct acgccagcat	3720
cgatatcagc aagggcgaga acaaccccg cttccagaac accgacgacg tgcagaccag	3780
cttctgataa tctagaacga gctcgaattc gaagcttctg cagacgcgtc gacgtcatat	3840
ggatccgata tcgccgtggc ggccgcaccc agcgtgttca tcttcccccc ctccgacgag	3900
cagctgaaga gcggcaccgc cagcgtggtg tgccctgctga acaacttcta cccccgggag	3960
gccaagggtgc agtgaagggt ggacaacgcc ctgcagagcg gcaacagcca ggagagcgtg	4020
accgagcagg acagcaagga ctccacctac agcctgagca gcaccctcac cctgagcaag	4080
gccgactacg agaagcaciaa ggtgtacgcc tgcgaggtga cccaccaggg cctgagcagc	4140
cccgtgacca agagcttcaa ccggggcgag tgttaataga ctttaagtta aaccgctgat	4200
cagcctcgac tgtgccttct agttgccagc catctgttgt ttgcccctcc cccgtgcctt	4260
ccttgaccct ggaagggtgcc actccactg tcctttccta ataaaatgag gaaattgcat	4320
cgcattgtct gagtaggtgt cattctattc tgggggggtg ggtggggcag gacagcaagg	4380
gggaggattg ggaagacaat agcaggcatg ctggggatgc ggtgggctct atggcttctg	4440
aggcggaaag aaccagctgg ggctctaggg ggtatcccca cgcgccctgt agcggcgcac	4500
taagcgcggc ggggtgtggtg gttacgcga gcgtgaccgc tacacttgcc agcgcctag	4560
cgcccgtcc tttcgctttc ttcccttcct ttctcgccac gttcgccggc tttccccgtc	4620
aagctctaaa tcgggggctc ctttaggggt tccgatttag tgctttacgg cacctcgacc	4680
ccaaaaaact tgattagggt gatggttcac gtagtgggcc atcgccctga tagacggttt	4740
ttcgcccttt gacgttgag tccacgttct ttaatagtgg actcttggtc caaactggaa	4800
caacactcaa ccctatctcg gtctattctt ttgatttata agggattttg gccatttcgg	4860
cctattggtt aaaaaatgag ctgatttaac aaaaatttaa cggaattaa ttctgtggaa	4920
tgtgtgtcag ttaggggtgt gaaagtcccc aggtcccca gcaggcagaa gtatgcaaag	4980

catgcatctc aattagtcag caaccaggtg tggaaagtcc ccaggctccc cagcaggcag	5040
aagtatgcaa agcatgcatc tcaattagtc agcaaccata gtcccgcccc taactccgcc	5100
catcccgccc ctaactccgc ccagttccgc ccattctccg ccccatggct gactaatttt	5160
ttttatttat gcagaggccg aggccgcctc tgcctctgag ctattccaga agtagtgagg	5220
aggctttttt ggaggcctag gcttttgcaa aaagctcccg ggagcttgta tatccatttt	5280
cggatctgat cagcacgtga tgaaaaagcc tgaactcacc gcgacgtctg tcgagaagtt	5340
tctgatcgaa aagttcgaca gcgtctccga cctgatgcag ctctcgagg gcgaagaatc	5400
tcgtgctttc agcttcgatg taggagggcg tggatatgtc ctgcgggtaa atagctgcgc	5460
cgatggtttc tacaaagatc gttatgttta tcggcacttt gcatcgcccg cgctcccgat	5520
tccggaagtg cttgacattg gggaattcag cgagagcctg acctattgca tctcccgccg	5580
tgcacagggt gtcacgttgc aagacctgcc tgaaaccgaa ctgcccgtg ttctgcagcc	5640
ggtcgcgag gccatggatg cgatcgctgc ggccgatctt agccagacga gcgggttcgg	5700
cccattcgga ccacaaggaa tcggtcaata cactacatgg cgtgatttca tatgcgcat	5760
tgctgatccc catgtgtatc actggcaaac tgtgatggac gacaccgtca gtgcgtccgt	5820
cgcgaggct ctcgatgagc tgatgctttg ggccgaggac tgccccgaag tccggcacct	5880
cgtgcacgcg gatttcggct ccaacaatgt cctgacggac aatggccgca taacagcgg	5940
cattgactgg agcgaggcga tgttcgggga ttcccaatac gaggtcgcca acatcttctt	6000
ctggaggccg tggttggctt gtatggagca gcagacgcgc tacttcgagc ggaggcatcc	6060
ggagcttgca ggatcgccgc ggctccgggc gtatatgctc cgcattggtc ttgaccaact	6120
ctatcagagc ttggttgacg gcaatttcga tgatgcagct tgggcgcagg gtcgatgcga	6180
cgcaatcgtc cgatccggag ccgggactgt cgggcgtaca caaatcgccc gcagaagcgc	6240
ggccgtctgg accgatggct gtgtagaagt actcgccgat agtggaacc gacgcccag	6300
cactcgtccg agggcaaagg aatagcacgt gctacgagat ttcgattcca ccgccgcctt	6360
ctatgaaagg ttgggcttcg gaatcgtttt ccgggacgcc ggctggatga tcctccagcg	6420
cggggatctc atgctggagt tcttcgcccc cccaacttg ttattgcag cttataatgg	6480
ttacaaataa agcaatagca tcacaaatct cacaaataaa gcattttttt cactgcattc	6540
tagttgtggt ttgtccaaac tcatcaatgt atcttatcat gtctgtatac cgtcgacctc	6600

tagctagagc ttggcgtaat catggtcata gctgtttcct gtgtgaaatt gttatccgct	6660
cacaattcca cacaacatac gagccggaag cataaagtgt aaagcctggg gtgcctaata	6720
agttagctaa ctcacattaa ttgcggttgcg ctcaactgcc gctttccagt cgggaaacct	6780
gtcgtgccag ctgcattaat gaatcggcca acgcgcgggg agaggcggtt tgcgtattgg	6840
gcgctcttcc gcttctctgc tcaactgactc gctgcgctcg gtcgttcggc tgcggcgagc	6900
ggtatcagct cactcaaagg cggtaatagc gttatccaca gaatcagggg ataacgcagg	6960
aaagaacatg tgagcaaaag gccagcaaaa ggccaggaac cgtaaaaagg ccgcgttgct	7020
ggcggtttttc cataggctcc gccccctga cgagcatcac aaaaatcgac gctcaagtca	7080
gaggtggcga aaccgcagac gactataaag ataccaggcg tttccccctg gaagctccct	7140
cgtgcgctct cctgttccga ccctgccgct taccggatac ctgtccgcct ttctcccttc	7200
gggaagcgtg gcgctttctc atagctcacg ctgtaggtat ctgagttcgg tgtaggtcgt	7260
tcgctccaag ctgggctgtg tgcacgaacc cccggttcag cccgaccgct gcgccttata	7320
cggtaaactat cgtcttgagt ccaaccgggt aagacacgac ttatcgccac tggcagcagc	7380
cactggtaac aggattagca gagcgaggta tgtaggcggt gctacagagt tcttgaagt	7440
gtggcctaac tacggctaca ctagaagaac agtatttggt atctgcgctc tgctgaagcc	7500
agttaccttc ggaaaaagag ttggtagctc ttgatccggc aaacaaacca ccgctggtag	7560
cggtttttttt gtttgcaagc agcagattac gcgcagaaaa aaaggatctc aagaagatcc	7620
tttgatcttt tctacgggggt ctgacgctca gtggaacgaa aactcacgtt aagggatttt	7680
ggtcatgaga ttatcaaaaa ggatcttcac ctagatcctt ttaaattaa aatgaagttt	7740
taaatcaatc taaagtatat atgagtaaac ttggtctgac agttaccaat gcttaatcag	7800
tgaggcacct atctcagcga tctgtctatt tcgttcatcc atagtgcct gactccccgt	7860
cgtgtagata actacgatac gggagggtt accatctggc ccagtgctg caatgatacc	7920
gcgagaccca cgctcaccgg ctccagattt atcagcaata aaccagccag ccggaagggc	7980
cgagcgcaga agtggctctg caactttatc cgctccatc cagtctatta attgttgccg	8040
ggaagctaga gtaagtagtt cgccagttaa tagtttgccg aacgttggtg ccattgctac	8100
aggcatcgtg gtgtcacgct cgtcgtttgg tatggcttca ttcagctccg gttcccaacg	8160

```

atcaaggcga gttacatgat ccccatggt gtgcaaaaaa gcggttagct ccttcggtcc      8220
tccgatcgtt gtcagaagta agttggccgc agtgttatca ctcatggta tggcagcact      8280
gcataattct cttactgtca tgccatccgt aagatgcttt tctgtgactg gtgagtactc      8340
aaccaagtca ttctgagaat agtgtatgcg gcgaccgagt tgctcttgcc cggcgtcaat      8400
acgggataat accgcgccac atagcagaac tttaaaagtg ctcatcattg gaaaacgttc      8460
ttcggggcga aaactctcaa ggatcttacc gctgttgaga tccagttcga tgtaaccac      8520
tcgtgcaccc aactgatctt cagcatcttt tactttcacc agcgtttctg ggtgagcaaa      8580
aacaggaagg caaatgccg caaaaaagg aataagggcg acacggaaat gttgaatact      8640
catactcttc ctttttcaat attattgaag catttatcag ggattattgtc tcatgagcgg      8700
atacatatth gaatgtatth agaaaaataa acaaataagg gttccgcgca catttccccg      8760
aaaagtgcc cctgacg                                           8777

```

```

<210> 177
<211> 8792
<212> ADN
<213> Nhân tạo

```

```

<220>
<223> Vector pIg-C910-Clambda

```

```

<400> 177
tcgacggatc gggagatctc ccgatcccct atgggtgcact ctcagtacaa tctgctctga      60
tgccgcatag ttaagccagt atctgctccc tgcttgtgtg ttggaggctg ctgagtagtg      120
cgcgagcaaa atttaagcta caacaaggca aggcttgacc gacaattggt aattaacatg      180
aagaatctgc ttaggggttag gcgttttgcg ctgcttcgct aggtgggtcaa tattggccat      240
tagccatatt attcattggg tatatagcat aaatcaatat tggctattgg ccattgcata      300
cgttgtatcc atatcataat atgtacatth atattggctc atgtccaaca ttaccgcat      360
gttgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacgggggtca ttagttcata      420
gcccataat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgct ggctgaccgc      480
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag      540
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac      600
atcaagtgtg tcatatgcc agtaccccc ctattgacgt caatgacggg aaatggcccc      660

```

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg	720
tattagtcac cgctattacc atggtgatgc ggttttggca gtacatcaat gggcgtggat	780
agcggtttga ctcacgggga tttccaagtc tccaccccat tgacgtcaat gggagtgtgt	840
tttggcacca aatcaacgg gactttccaa aatgtcgtaa caactccgcc ccattgacgc	900
aatggggcgg taggcgtgta cgggtgggagg tctatataag cagagctcgt ttagtgaacc	960
gtcagatcgc ctggagacgc catccacgct gttttgacct ccatagaaga caccgggacc	1020
gatccagcct ccgcggccgg gaacggtgca ttggaatcga tgactctctt aggtagcctt	1080
gcagaagttg gtcgtgaggc actgggcagg taagtatcaa ggttacaaga caggtttaag	1140
gagatcaata gaaactgggc ttgtcgagac agagaagact cttgcgtttc tgataggcac	1200
ctattggtct tactgacatc cactttgcct ttctctccac aggtgtccac tcccagttca	1260
attacagctc gccaccatgc ggttctccgc tcagctgctg ggccttctgg tgctgtggat	1320
tcccggcgtc tcgagatcta tcgatgcatg ccatggtacc aagcttgcca ccatgagcag	1380
cagctcttgg ctgctgctga gcctggtggc cgtgacagcc gccagagca ccatcgagga	1440
gcaggccaag accttctctg acaagttcaa ccacgaggcc gaggacctgt tctaccagag	1500
cagcctggcc agctggaact acaacaccaa catcaccgag gagaacgtgc agaacatgaa	1560
caacgccggc gacaagtgga gcgccttctt gaaggagcag agcacactgg cccagatgta	1620
ccccctgcag gagatccaga acctgaccgt gaagctgcag ctgcaggccc tgcagcagaa	1680
cggcagcagc gtgctgagcg aggacaagag caagcggctg aacaccatcc tgaacaccat	1740
gtccaccatc tacagcaccg gcaaagtgtg caaccccgac aacccccagg agtgcctgct	1800
gctggagccc ggcctgaacg agatcatggc caacagcctg gactacaacg agcggctgtg	1860
ggcctgggag agctggcgga gcgaagtggg caagcagctg cggcccctgt acgaggagta	1920
cgtggtgctg aagaacgaga tggccagggc caaccactac gaggactacg gcgactactg	1980
gagaggcgac tacgaagtga acggcgtgga cggctacgac tacagcagag gccagctgat	2040
cgaggacgtg gagcacacct tcgaggagat caagcctctg tacgagcacc tgcacgccta	2100
cgtgcggggc aagctgatga acgcctacce cagctacatc agccccatcg gctgcctgcc	2160
cgcccacctg ctgggcgaca tgtggggccg gttctggacc aacctgtaca gcctgaccgt	2220

gcccttcggc	cagaagccca	acatcgacgt	gaccgacgcc	atggtggacc	aggcctggga	2280
cgcccagcgg	atcttcaagg	aggccgagaa	gttcttcgtg	agcgtgggcc	tgcccaacat	2340
gaccagggc	ttttgggaga	acagcatgct	gaccgacccc	ggcaatgtgc	agaaggccgt	2400
gtgccacccc	accgcctggg	acctgggcaa	gggcgacttc	cggatcctga	tgtgcaccaa	2460
agtgaccatg	gacgacttcc	tgaccgcccc	ccacgagatg	ggccacatcc	agtacgacat	2520
ggcctacgcc	gcccagccct	tcctgctgcg	gaacggcgcc	aacgagggct	ttcacgaggc	2580
cgtgggcgag	atcatgagcc	tgagcgccgc	cacccccaa	cacctgaaga	gcatcggcct	2640
gctgagcccc	gacttccagg	aggacaacga	gaccgagatc	aacttcctgc	tgaagcaggc	2700
cctgaccatc	gtgggcaccc	tgcccttcac	ctacatgctg	gagaagtggc	ggtggatggt	2760
gtttaagggc	gagatcccca	aggaccagt	gatgaagaag	tggtgggaga	tgaagcggga	2820
gatcgtgggc	gtggtggagc	ccgtgcccc	cgacgagacc	tactgcgacc	ccgccagcct	2880
gttccacgtg	agcaacgact	actccttcat	ccggtactac	acccggaccc	tgtaccagtt	2940
ccagttccag	gaggccctgt	gccaggccgc	caagcacgag	ggccccctgc	acaagtgcga	3000
catcagcaac	agcaccgagg	ccggacagaa	actgttcaac	atgctgcggc	tgggcaagag	3060
cgagccctgg	accctggccc	tggagaatgt	ggtgggcgcc	aagaacatga	atgtgcgccc	3120
cctgctgaac	tacttcgagc	ccctgttcac	ctggctgaag	gaccagaaca	agaacagctt	3180
cgtgggctgg	agcaccgact	ggagccccta	cgccgaccag	agcatcaaag	tgcggatcag	3240
cctgaagagc	gccctgggcg	acaaggccta	cgagtggaac	gacaacgaga	tgtacctgtt	3300
ccggagcagc	gtggcctatg	ccatgcggca	gtacttcctg	aaagtgaaga	accagatgat	3360
cctgttcggc	gaggaggacg	tgagagtggc	caacctgaag	ccccggatca	gcttcaactt	3420
cttcgtgacc	gcccccaaga	acgtgagcga	catcatcccc	cggaccgaag	tggagaaggc	3480
catccggatg	agccggagcc	ggatcaacga	cgccttccgg	ctgaacgaca	actccctgga	3540
gttcctgggc	atccagccca	ccctgggccc	tccaaccag	ccccccgtga	gcatctggct	3600
gatcgtgttt	ggcgtggtga	tgggcgtgat	cgtggtggga	atcgtgatcc	tgatcttcac	3660
cggcatccgg	gaccggaaga	agaagaacaa	ggcccggagc	ggcgagaacc	cctacgccag	3720
catcgatatc	agcaagggcg	agaacaaccc	cggcttccag	aacaccgacg	acgtgcagac	3780
cagcttctga	taatctagaa	cgagctcgaa	ttcgaagctt	ctgcagacgc	gtcgacgtca	3840

tatggatccg atatcgccgt ggcgggccga ggccagccca aggccgctcc cagcgtgacc	3900
ctgttccccc cctcctccga ggagctgcag gccacaagc ccaccctggt gtgcctcatc	3960
agcgacttct accctggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ccgacagcag ccccgtaag	4020
gccggcgtgg agaccaccac cccagcaag cagagcaaca acaagtacgc cgccagcagc	4080
tacctgagcc tcacccccga gcagtggaag agccaccgga gctacagctg ccagggtgacc	4140
cacgagggca gcaccgtgga gaagaccgtg gccccaccg agtcagcta atagacttaa	4200
gtttaaaccg ctgatcagcc tcgactgtgc cttctagtgt ccagccatct gttgtttgcc	4260
cctccccgt gccttccttg accctggaag gtgccactcc cactgtcctt tcctaataaa	4320
atgaggaaat tgcctcgcat tgtctgagta ggtgtcattc tattctgggg ggtggggtgg	4380
ggcaggacag caagggggag gattgggaag acaatagcag gcatgctggg gatgcggtgg	4440
gctctatggc ttctgaggcg gaaagaacca gctggggctc tagggggtat cccacgcgc	4500
cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg tgggtggttac gcgcagcgtg accgctacac	4560
ttgccagcgc cctagcgcgc gctcctttcg ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg	4620
ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatacgg ggctcccttt agggttccga tttagtgtt	4680
tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt aggggtgatg ttcacgtagt gggccatcgc	4740
cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt tggagtccac gttctttaat agtggactct	4800
tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta tctcgggtcta ttcttttgat ttataaggga	4860
ttttggccat ttcggcctat tggttaaaaa atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga	4920
attaattctg tggaatgtgt gtcagttagg gtgtggaaag tccccaggct cccagcagg	4980
cagaagtatg caaagcatgc atctcaatta gtcagcaacc aggtgtggaa agtccccagg	5040
ctccccagca ggcagaagta tgcaaagcat gcatctcaat tagtcagcaa ccatagtccc	5100
gccctaact ccgccatcc cgcccctaac tccgccagt tccgccatt ctccgcccc	5160
tggtgacta atttttttta ttatgcaga ggccgaggcc gcctctgcct ctgagctatt	5220
ccagaagtag tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcaaaaagc tcccgggagc	5280
ttgtatatcc attttcggat ctgatcagca cgtgatgaaa aagcctgaac tcaccgcgac	5340
gtctgtcgag aagtttctga tcgaaaagtt cgacagcgtc tccgacctga tgcagctctc	5400

ggagggcgaa gaatctcgtg ctttcagctt cgatgtagga gggcgtggat atgtcctgcg	5460
ggtaaatagc tgcgccgatg gtttctacaa agatcgttat gtttatcggc actttgcatc	5520
ggccgcgctc ccgattccgg aagtgttga cattggggaa ttcagcgaga gcctgaccta	5580
ttgcatctcc cgccgtgcac aggggtgcac gttgcaagac ctgcctgaaa ccgaactgcc	5640
cgctgttctg cagccggtcg cggaggccat ggatgcgatc gctgcggccg atcttagcca	5700
gacgagcggg ttcggcccat tcggaccgca aggaatcggg caatacacta catggcgtga	5760
tttcatatgc gcgattgctg atccccatgt gtatcactgg caaactgtga tggacgacac	5820
cgtcagtgcg tccgtcgcgc aggtctctga tgagctgatg ctttgggccg aggactgccc	5880
cgaagtccgg cacctcgtgc acgcggattt cggctccaac aatgtcctga cggacaatgg	5940
ccgcataaca gcggtcattg actggagcga ggcgatgttc ggggattccc aatacgagg	6000
cgccaacatc ttcttctgga ggccgtgggt ggcttgtatg gagcagcaga cgcgctactt	6060
cgagcggagg catccggagc ttgcaggatc gccgcggctc cgggcgtata tgctccgcat	6120
tggtcttgac caactctatc agagcttggg tgacggcaat ttcgatgatg cagcttgggc	6180
gcagggtcga tgcgacgcaa tcgtccgatc cggagccggg actgtcgggc gtacacaaat	6240
cgcccgcaga agcgcggccg tctggaccga tggtgtgtga gaagtactcg ccgatagtgg	6300
aaaccgacgc cccagcactc gtccgagggc aaaggaatag cacgtgctac gagatttcga	6360
ttccaccgcc gccttctatg aaaggttggg cttcggaatc gttttccggg acgccggctg	6420
gatgatcctc cagcgcgggg atctcatgct ggagttcttc gccacccca acttgtttat	6480
tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt	6540
tttttcaactg cattctagtt gtggtttgtc caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg	6600
tataccgtcg acctctagct agagcttggc gtaatcatgg tcatagctgt ttcctgtgtg	6660
aaattgttat ccgctcacia ttccacacia catacgagcc ggaagcataa agtgtaaagc	6720
ctggggtgcc taatgagtga gctaactcac attaatgctg ttgcgctcac tgcccgtttt	6780
ccagtcggga aacctgtcgt gccagctgca ttaatgaatc ggccaacgcg cggggagagg	6840
cggtttgctg attgggcgct cttccgcttc ctcgctcact gactcgctgc gctcggtcgt	6900
tcggctgcgg cgagcggtat cagctcactc aaaggcggta atacggttat ccacagaatc	6960
aggggataac gcaggaaaga acatgtgagc aaaaggccag caaaaggcca ggaaccgtaa	7020

aaaggccgcg	ttgctggcgt	ttttccatag	gctccgcccc	cctgacgagc	atcacaaaaa	7080
tcgacgctca	agtcagaggt	ggcgaaaccc	gacaggacta	taaagatacc	aggcgtttcc	7140
ccctggaagc	tcctctgtgc	gctctcctgt	tccgaccctg	ccgcttaccg	gatacctgtc	7200
cgcctttctc	ccttcgggaa	gcgtggcgt	ttctcatagc	tcacgctgta	ggtatctcag	7260
ttcgggtgtag	gtcgttcgct	ccaagctggg	ctgtgtgcac	gaaccccccg	ttcagcccga	7320
ccgctgcgcc	ttatccggta	actatcgtct	tgagtccaac	ccggtaaagac	acgacttattc	7380
gccactggca	gcagccactg	gtaacaggat	tagcagagcg	aggtatgtag	gcggtgctac	7440
agagttcttg	aagtgggtggc	ctaactacgg	ctacactaga	agaacagtat	ttggtatctg	7500
cgctctgctg	aagccagtta	ccttcggaaa	aagagttggg	agctcttgat	ccggcaaaca	7560
aaccaccgct	ggtagcgggt	tttttgtttg	caagcagcag	attacgcgca	gaaaaaaagg	7620
atctcaagaa	gaccccttga	tcttttctac	ggggctctgac	gctcagtgga	acgaaaactc	7680
acgttaaggg	attttggtca	tgagattatc	aaaaaggatc	ttcacctaga	tcctttttaa	7740
ttaaaaatga	agttttaaat	caatctaaag	tatatatgag	taaacttggt	ctgacagtta	7800
ccaatgctta	atcagtgagg	cacctatctc	agcgatctgt	ctatttcggt	catccatagt	7860
tgctgactc	cccgtcgtgt	agataactac	gatacgggag	ggcttaccat	ctggccccag	7920
tgctgcaatg	ataccgcgag	accacgcctc	accggctcca	gatttatcag	caataaacca	7980
gccagccgga	agggccgagc	gcagaagtgg	tcctgcaact	ttatccgcct	ccatccagtc	8040
tattaattgt	tgccgggaag	ctagagtaag	tagttcgcca	gttaatagtt	tgcgcaacgt	8100
tgttgccatt	gctacaggca	tcgtgggtgc	acgctcgtcg	tttggtatgg	cttcattcag	8160
ctccggttcc	caacgatcaa	ggcgagttac	atgatcccc	atgttggtgca	aaaaagcggg	8220
tagctccttc	ggcctccga	tcgttgctcag	aagtaagttg	gccgcagtgt	tatcactcat	8280
ggttatggca	gactgcata	attctcttac	tgtcatgcc	tccgtaagat	gcttttctgt	8340
gactggtgag	tactcaacca	agtcattctg	agaatagtgt	atgcggcgac	cgagttgctc	8400
ttgcccggcg	tcaatacggg	ataataccgc	gccacatagc	agaacttta	aagtgctcat	8460
cattggaaaa	cgttcttcgg	ggcgaaaact	ctcaaggatc	ttaccgctgt	tgagatccag	8520
ttcgatgtaa	cccactcgtg	cacccaactg	atcttcagca	tcttttactt	tcaccagcgt	8580

ttctgggtga gcaaaaacag gaaggcaaaa tgccgcaaaa aagggaataa gggcgacacg	8640
gaaatggtga atactcatac tcttcctttt tcaatattat tgaagcattt atcagggtta	8700
ttgtctcatg agcggataca tatttgaatg tatttagaaa aataaacaaa taggggttcc	8760
gcgcacattt ccccgaaaag tgccacctga cg	8792