



(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)



1-0023481

(51)⁷ C07K 16/18; G01N 33/577; A61K
39/395; A61P 25/28

(13) B

(21) 1-2013-00641

(22) 09/08/2011

(86) PCT/US2011/046994 09/08/2011

(87) WO2012/021469 16/02/2012

(30) 61/373,026 12/08/2010 US

(45) 27/04/2020 385

(43) 27/05/2013 302A

(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) LU, Jirong (US); TANG, Ying (CN); DEMATTOS, Ronald Bradley (US)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG ABETA N3PGLU VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa kháng thể kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó để điều trị bệnh Alzheimer.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các kháng thể liên kết một cách chọn lọc peptit amyloid beta N3pGlu và dược phẩm chứa các kháng thể này để điều trị bệnh liên quan đến peptit amyloid beta (Amyloid Beta - A β , cũng được đề cập đến dưới dạng Abeta).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Peptit A β dưới dạng tuần hoàn bao gồm từ 38 đến 43 axit amin (thường là 38, 40 hoặc 42 axit amin) do sự phân cắt protein tiền chất, protein tiền chất amyloid (amyloid precursor protein - APP). Sự biến đổi A β từ dạng hòa tan thành dạng không hòa tan có hàm lượng phiên- β cao và sự lắng đọng các dạng không hòa tan dưới dạng các mảng vữa do viêm dây thần kinh và mạch não trong não liên quan đến một nhóm bệnh lý và bệnh, gồm bệnh Alzheimer (Alzheimer's disease - AD), hội chứng Down, và bệnh thoái hóa mạch máu não dạng bột (cerebral amyloid angiopathy - CAA).

Các chất lắng đọng được tìm thấy trong các mảng vữa chủ yếu bao gồm hỗn hợp không đồng nhất của các peptit A β . A β N3pGlu, cũng được đề cập đến dưới dạng N3pE hoặc A β _{p3-42}, là dạng cắt cụt của peptit A β chỉ tìm thấy trong mảng vữa. A β N3pGlu thiếu hai gốc axit amin đầu tiên ở đầu tận cùng N của A β và có pyroglutamat thu được từ axit glutamic tại vị trí axit amin thứ ba. Mặc dù peptit A β N3pGlu là thành phần phụ của A β lắng đọng trong não, các nghiên cứu chứng minh được rằng peptit A β N3pGlu có các đặc tính quần tụ xâm chiếm và tích lũy sớm trong tầng lắng đọng.

Trong khi các kháng thể đa dòng và đơn dòng hướng đích peptit A β N3pGlu đã được mô tả trước đây (US 7122374 và WO2010/009987), có nhu cầu đối với các kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu ái lực cao để tiếp hợp đích *in vivo* (tức là liên kết mảng) và sau đó với các mức mảng thấp hơn. Ngoài ra, vì các kháng thể kháng A β có đầu tận cùng carboxyl và đầu tận cùng amino dẫn đến sự tăng bệnh thoái hóa mạch máu não dạng bột liên quan đến sự chảy máu, cần có nhu cầu đối với các kháng thể kháng A β N3pGlu mà không làm tăng sự chảy máu dù là việc điều trị mạn tính dẫn đến sự giảm đáng kể mảng xơ vữa lắng đọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các kháng thể nằm trong phạm vi của sáng chế là chất đối kháng peptit A β N3pGlu hữu ích về mặt trị liệu có rất nhiều các đặc tính mong muốn. Các kháng thể này liên kết peptit A β N3pGlu của người bằng ái lực cao và thể hiện sự giảm mảng vữa *in vivo* phụ thuộc liều dùng mà không làm nặng thêm bệnh thoái hóa mạch máu não dạng bột (cerebral amyloid angiopathy - CAA) liên quan đến sự chảy máu.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn 1×10^{-9} M đối với peptit A β N3pGlu của người. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn 9×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn 7×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 9×10^{-10} M đến 1×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nằm trong khoảng từ 9×10^{-10} M đến 1×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn 1×10^{-9} M, hoặc nhỏ hơn 9×10^{-10} M, hoặc nhỏ hơn 7×10^{-10} M, hoặc nằm trong khoảng từ 9×10^{-10} M đến 1×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người và làm giảm bớt mảng vữa *in vivo*. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có Kd ở nhiệt độ 25°C nhỏ hơn 1×10^{-9} M, hoặc nhỏ hơn 9×10^{-10} M, hoặc nhỏ hơn 7×10^{-10} M, hoặc nằm trong khoảng từ 9×10^{-10} M đến 1×10^{-10} M đối với peptit A β N3pGlu của người và làm giảm mảng vữa *in vivo* mà không làm tăng sự chảy máu có liên quan đến CAA.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là KSX₁X₂SLLYSRX₃KTYLN (SEQ ID NO: 51), LCDR2 là AVSKLX₄S (SEQ ID NO: 52), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5) và HCDR1 là GYX₅FTX₆YYIN (SEQ ID NO: 53), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGX₇TVY (SEQ ID NO: 54), trong đó X₁ là S hoặc T; X₂ là Q hoặc R, X₃ là G hoặc S, X₄ là D hoặc G, X₅ là D hoặc T, X₆ là R hoặc D, và X₇ là I, T, E, hoặc V.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR), trong đó LCVR này bao gồm các polypeptit LCDR1, LCDR2, LCDR3 và HCVR bao gồm các polypeptit HCDR1, HCDR2, HCDR3 được chọn từ nhóm gồm:

- a) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYDFTRYIN (SEQ ID NO: 6), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGITVY (SEQ ID NO: 9);
- b) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGTTVY (SEQ ID NO: 10);
- c) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGETVY (SEQ ID NO: 41);
- d) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLGS (SEQ ID NO: 35), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 là

WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGTTVY (SEQ ID NO: 10); và

- e) LCDR1 là KSTRSLLYSRSKTYLN (SEQ ID NO: 45), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGVTVY (SEQ ID NO: 46).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là SEQ ID NO: 3, LCDR2 là SEQ ID NO: 4, LCDR3 là SEQ ID NO: 5, HCDR1 là SEQ ID NO: 6, HCDR2 là SEQ ID NO: 8, và HCDR3 là SEQ ID NO: 9. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là SEQ ID NO: 3, LCDR2 là SEQ ID NO: 4, LCDR3 là SEQ ID NO: 5, HCDR1 là SEQ ID NO: 7, HCDR2 là SEQ ID NO: 8, và HCDR3 là SEQ ID NO: 10. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là SEQ ID NO: 3, LCDR2 là SEQ ID NO: 4, LCDR3 là SEQ ID NO: 5, HCDR1 là SEQ ID NO: 40, HCDR2 là SEQ ID NO: 8, và HCDR3 là SEQ ID NO: 41. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là SEQ ID NO: 3, LCDR2 là SEQ ID NO: 35, LCDR3 là SEQ ID NO: 5, HCDR1 là SEQ ID NO: 7, HCDR2 là SEQ ID NO: 8, và HCDR3 là SEQ ID NO: 10. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR và HCVR trong đó LCDR1 là SEQ ID NO: 45, LCDR2 là SEQ ID NO: 4, LCDR3 là SEQ ID NO: 5, HCDR1 là SEQ ID NO: 40, HCDR2 là SEQ ID NO: 8, và HCDR3 là SEQ ID NO: 46.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) và vùng biến đổi của

chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR), trong đó LCVR và HCVR nêu trên là polypeptit được chọn từ nhóm gồm có:

- a. LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 12;
- b. LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 13;
- c. LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 42;
- d. LCVR có SEQ ID NO: 36 và HCVR có SEQ ID NO: 37; và
- e. LCVR có SEQ ID NO: 47 và HCVR có SEQ ID NO: 48.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 12. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 13. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 42. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR có SEQ ID NO: 36 và HCVR có SEQ ID NO: 37. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LCVR có SEQ ID NO: 47 và HCVR có SEQ ID NO: 48.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm chuỗi nhẹ (light chain - LC) và chuỗi nặng (heavy chain - HC), trong đó các polypeptit LC và HC được chọn từ nhóm gồm có:

- a) LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 15;
- b) LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 16;
- c) LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 44;
- d) LC có SEQ ID NO: 38 và HC có SEQ ID NO: 39; và
- e) LC có SEQ ID NO: 49 và HC có SEQ ID NO: 50.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 15. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm LC có SEQ ID NO: 14

và HC có SEQ ID NO: 16. Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 44. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LC có SEQ ID NO: 38 và HC có SEQ ID NO: 39. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm LC có SEQ ID NO: 49 và HC có SEQ ID NO: 50.

Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng trong đó mỗi LC là polypeptit có SEQ ID NO: 14 và mỗi HC là polypeptit có SEQ ID NO: 15. Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng trong đó mỗi LC là một polypeptit có SEQ ID NO: 14 và mỗi HC là một polypeptit có SEQ ID NO: 16. Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng trong đó mỗi LC là một polypeptit có SEQ ID NO: 14 và mỗi HC là một polypeptit có SEQ ID NO: 44. Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng trong đó mỗi LC là một polypeptit có SEQ ID NO: 38 và mỗi HC là một polypeptit có SEQ ID NO: 39. Theo một phương án được ưu tiên, kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu bao gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng trong đó mỗi LC là một polypeptit có SEQ ID NO: 49 và mỗi HC là một polypeptit có SEQ ID NO: 50.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu theo sáng chế hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án được ưu tiên, được phẩm bao gồm kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu theo sáng chế hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án được ưu tiên khác, được phẩm còn bao gồm một hoặc nhiều thành phần trị liệu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh lý có liên quan đến hoạt tính peptit A β , bao gồm việc sử dụng cho người cần điều trị một kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh lý được chọn từ nhóm gồm bệnh Alzheimer lâm sàng hoặc cận lâm sàng, bệnh Alzheimer tiền triệu, hội chứng Down, và CAA lâm sàng hoặc cận lâm sàng, bao gồm việc sử dụng

cho người cần điều trị một kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu theo sáng chế hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, sử dụng trong trị liệu. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, sử dụng trong điều trị bệnh lý được chọn từ bệnh Alzheimer lâm sàng hoặc cận lâm sàng, bệnh Alzheimer tiền triệu, hội chứng Down, hoặc CAA lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, sử dụng trong điều trị bệnh Alzheimer. Theo một phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, sử dụng để ngăn chặn bệnh lý được chọn từ bệnh Alzheimer lâm sàng hoặc cận lâm sàng, bệnh Alzheimer tiền triệu, CAA lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Theo một phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó sử dụng để ngăn chặn bệnh Alzheimer.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, trong sản xuất thuốc điều trị bệnh lý được chọn từ nhóm gồm bệnh Alzheimer lâm sàng hoặc cận lâm sàng, bệnh Alzheimer tiền triệu, hội chứng Down, và CAA lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Theo một phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất việc sử dụng kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, trong sản xuất thuốc điều trị bệnh Alzheimer.

Mô tả chi tiết sáng chế

Kháng thể hoàn chỉnh là một phân tử globulin miễn dịch bao gồm 2 chuỗi nặng (heavy - H) và 2 chuỗi nhẹ (light - L) được liên hệ với nhau bằng liên kết disulfua. Phần đầu tận cùng amino của mỗi chuỗi gồm vùng biến đổi có từ 100 đến 110 axit amin chủ yếu làm nhiệm vụ nhận diện kháng nguyên thông qua các vùng xác định bổ trợ (complementarity determining region - CDR) chứa trong đó. Phần đầu tận cùng carboxy của mỗi chuỗi định rõ vùng hằng định chủ yếu chịu trách nhiệm về chức năng của phân tử động.

Các CDR được đặt rải rác với các vùng được bảo tồn, vùng khung được giới hạn (framework region - FR). Mỗi vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (light chain variable region - LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (heavy chain variable region - HCVR) bao gồm 3 CDR và 4 FR, được sắp đặt từ đầu tận cùng amino đến đầu tận cùng carboxy theo thứ tự dưới đây: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 3 CDR có chuỗi nhẹ được đề cập đến dưới dạng “LCDR1, LCDR2, và LCDR3” và 3 CDR có chuỗi nặng được đề cập đến dưới dạng “HCDR1, HCDR2, và HCDR3”. Các CDR chứa hầu hết các gốc tạo thành các tương tác đặc hiệu với kháng nguyên. Việc đánh số và xác định vị trí của gốc axit amin CDR trong các vùng LCVR và HCVR phù hợp với quy ước đánh số Kabat nổi tiếng.

Các chuỗi nhẹ được phân loại thành kappa hoặc lamda, và được mô tả bằng vùng hằng định đặc biệt như được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chuỗi nặng được phân loại thành gamma, mu, anfa, delta, hoặc epsilon, và xác định isotyp của kháng thể là IgG, IgM, IgA, IgD, hoặc IgE, theo thứ tự. Các kháng thể IgG có thể còn được chia thành các phân lớp, ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4. Mỗi loại chuỗi nặng được mô tả bởi một vùng hằng định đặc biệt có trình tự đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kháng thể đơn dòng” (monoclonal antibody - Mab) dùng để chỉ kháng thể, mà kháng thể này thu được phân lập được từ bản sao hoặc dòng vô tính đơn gồm, ví dụ, dòng vô tính của sinh vật nhân chuẩn, sinh vật nhân sơ, hoặc thể thực khuẩn bất kỳ, chứ không phải là phương pháp để tạo ra nó. Các Mab theo sáng chế tốt hơn là tồn tại trong quần thể đồng nhất hoặc về cơ bản là đồng nhất. Các Mab đầy đủ chứa 2 chuỗi nặng và 2 chuỗi nhẹ. Cụm từ “đoạn liên kết kháng nguyên” gồm, ví dụ, các đoạn Fab, đoạn Fab', đoạn $F(ab')_2$, và các đoạn Fv chuỗi đơn. Các kháng thể đơn dòng theo sáng chế và các đoạn liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sản xuất, ví dụ, bằng các kỹ thuật tái tổ hợp, các kỹ thuật bộc lộ thể thực khuẩn, các kỹ thuật tổng hợp, ví dụ, kỹ thuật ghép CDR, hoặc kết hợp các kỹ thuật này, hoặc các kỹ thuật khác đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, chuột có thể được gây miễn dịch bằng kháng thể kháng A β N3pGlu của người hoặc các đoạn của chúng, các kháng thể tạo thành có thể được thu hồi và được tinh chế, và xác định xem liệu chúng có mang các đặc tính chức năng và đặc tính liên kết tương tự hoặc giống với các hợp chất kháng thể được bộc lộ ở đây có thể được quyết định bằng

các phương pháp cơ bản được bộc lộ như được mô tả trong các Ví dụ dưới đây. Đoạn liên kết kháng nguyên cũng có thể được tạo ra bằng các phương pháp thông thường. Các phương pháp sản xuất và tinh chế kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật và có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Harlow and Lane (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, chapters 5-8 and 15, ISBN 0-87969-314-2.

Cụm từ “kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người” dùng để chỉ các kháng thể đơn dòng có các đặc tính liên kết và đặc tính chức năng theo sáng chế, và có các vùng khung là của người hoặc hoàn toàn là của người bao quanh các CDR thu được từ kháng thể không phải của người. “Đoạn liên kết kháng nguyên” của các kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người gồm, ví dụ, các đoạn Fab, đoạn Fab', đoạn $F(ab')_2$, và các đoạn Fv chuỗi đơn. “Vùng khung” hoặc “trình tự khung” dùng để chỉ vùng bất kỳ trong số các vùng khung từ 1 đến 4. Các kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người và đoạn liên kết kháng nguyên của chúng được bao gồm trong sáng chế gồm các phân tử trong đó một hoặc nhiều vùng khung bất kỳ từ 1 đến 4 cơ bản là của người hoặc hoàn toàn là của người, tức là, trong đó có mặt các tổ hợp có thể có của các vùng khung từ 1 đến 4 hoàn toàn hoặc về cơ bản là của người. Ví dụ, các phân tử kháng thể này gồm các phân tử trong đó vùng khung 1 và vùng khung 2, vùng khung 1 và vùng khung 3, vùng khung 1, 2, và 3, v.v., về cơ bản hoặc hoàn toàn là của người. Các vùng khung về cơ bản là ở của người là các vùng khung có ít nhất khoảng 80% trình tự đồng nhất với trình tự khung dòng mầm đã biết của người. Tốt hơn là, các vùng khung về cơ bản là của người có ít nhất khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 99% trình tự đồng nhất với trình tự khung dòng mầm đã biết của người.

Các khung đầy đủ của người là các khung giống hệt với trình tự khung của dòng mầm đã biết của người. Trình tự khung dòng mầm của người có thể thu được từ ImMunoGeneTics (IMGT) thông qua trang web <http://imgt.cines.fr>, hoặc từ *The Immunoglobulin FactsBook* bởi Marie-Paule Lefranc and Gerard Lefranc, Academic Press, 2001, ISBN 012441351. Ví dụ, các khung chuỗi nhẹ dòng mầm có thể được chọn từ nhóm gồm có: A11, A17, A18, A19, A20, A27, A30, LI, L1I, L12, L2, L5, L15, L6, L8, O12, O2, và O8, và các vùng khung chuỗi nặng dòng mầm có thể được chọn từ nhóm gồm có: VH2-5, VH2-26, VH2-70, VH3-20, VH3-72, VHI-46, VH3-9,

VH3-66, VH3-74, VH4-31, VHI-18, VHI-69, VI-13-7, VH3-11, VH3-15, VH3-21, VH3-23, VH3-30, VH3-48, VH4-39, VH4-59, và VH5-5I.

Các kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người cùng với các kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả thể hiện các đặc tính chức năng tương tự theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách sử dụng một vài các phương pháp khác nhau. Các hợp chất kháng thể đặc hiệu được bộc lộ trong bản mô tả có thể được sử dụng làm mẫu hoặc hợp chất kháng thể gốc để tạo ra các hợp chất kháng thể khác. Theo một cách tiếp cận, các CDR của hợp chất kháng thể gốc được ghép vào khung của người có sự đồng nhất về trình tự cao với khung của hợp chất kháng thể gốc. Mức độ đồng nhất về trình tự của khung mới thường bằng ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 85%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, hoặc ít nhất khoảng 99% giống hệt trình tự của khung tương ứng trong hợp chất kháng thể gốc. Kỹ thuật ghép này có thể dẫn đến sự giảm ái lực liên kết được so sánh với ái lực liên kết của kháng thể gốc. Nếu là trường hợp này, khung có thể được đột biến ngược thành khung gốc tại các vị trí nhất định trên cơ sở tiêu chuẩn đặc biệt được bộc lộ bởi Queen et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:2869. Các tài liệu tham khảo khác mô tả các phương pháp hữu ích trong việc làm giống như của người ở các kháng thể chuột bao gồm Đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 4816397; 5225539, và 5693761; chương trình máy tính ABMOD và ENCAD như được mô tả trong Levitt (1983) *J. Mol. Biol.* 168:595-620; và phương pháp của Winter và cộng sự (Jones et al. (1986) *Nature* 321:522-525; Riechmann et al. (1988) *Nature* 332:323-327; và Verhoeven et al. (1988) *Science* 239:1534-1536.

Việc nhận biết các gốc để xem xét sự đột biến ngược có thể được tiến hành như sau:

Khi axit amin thuộc loại sau đây, axit amin khung có trình tự dòng mầm của người được sử dụng (“khung thể nhận”) được thay thế bằng axit amin khung từ khung của hợp chất kháng thể gốc (“khung thể cho”):

(a) axit amin trong vùng khung của người từ vùng khung thể nhận khác thường so với các khung của người tại vị trí đó, trong khi axit amin tương ứng trong globulin miễn dịch thể cho là thông thường đối với các khung của người tại vị trí đó;

(b) vị trí của axit amin ngay liền kề với vị trí của các CDR; hoặc

(c) nguyên tử chuỗi bên bất kỳ của axit amin vùng khung nằm cách khoảng từ 0,5 đến 0,6 nm (5-6 angstrom) (tâm đến tâm) so với nguyên tử bất kỳ của axit amin CDR trong mô hình globulin miễn dịch ba chiều.

Khi mỗi axit amin trong vùng khung của người của khung thể nhận và axit amin tương ứng trong khung thể cho nói chung là khác thường đối với các khung của người tại vị trí đó, axit amin này có thể được thay thế bằng axit amin điển hình đối với các khung của người tại vị trí đó. Tiêu chuẩn đột biến ngược này có khả năng là một tiêu chuẩn để thu được hoạt tính của hợp chất kháng thể gốc.

Cách tiếp cận khác để tạo ra các kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người biểu hiện các đặc tính chức năng tương tự của các hợp chất kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả cần đến các axit amin đột biến ngẫu nhiên trong các CDR ghép mà không làm thay đổi khung, và sàng lọc các phân tử tạo thành theo ái lực liên kết và các đặc tính chức năng khác tốt bằng hoặc tốt hơn là các phân tử hợp chất kháng thể gốc. Các đột biến đơn có thể được đưa vào tại mỗi vị trí axit amin trong mỗi CDR, sau đó bằng cách đánh giá hiệu quả của các đột biến này về ái lực liên kết và các đặc tính chức năng khác. Các đột biến đơn tạo ra các đặc tính được cải thiện có thể được kết hợp để đánh giá hiệu quả của chúng khi kết hợp với các đột biến khác.

Hơn nữa, có thể kết hợp cả hai cách tiếp cận được đề cập ở trên. Sau khi ghép CDR, một vùng khung có thể đột biến ngược vùng khung đặc hiệu cùng với việc bắt đầu các thay đổi về axit amin trong CDR. Hệ phương pháp này được mô tả trong Wu et al. (1999) *J. Mol. Biol.* 294:151-162.

Ứng dụng các tài liệu theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng các kỹ thuật phổ biến, ví dụ, gây đột biến định hướng điểm, để thay thế các axit amin trong CDR được bộc lộ ở đây và các trình tự khung và nhờ đó tạo ra các trình tự axit amin vùng biến đổi khác thu được từ các trình tự này. Tất cả các axit amin có trong tự nhiên khác có thể được đưa vào tại vị trí thay thế đặc hiệu. Các phương pháp được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng để sàng lọc trình tự axit amin vùng biến đổi bổ sung này để nhận biết các trình tự có các chức năng *in vivo* được chỉ ra. Theo cách này, các trình tự khác thích hợp để tạo ra các kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người và các phân liên kết kháng nguyên của chúng phù hợp với sáng chế có thể được nhận biết. Tốt hơn là, sự thay thế axit amin trong các khung được giới hạn bởi một, hai, hoặc ba vị trí trong một hoặc nhiều vùng bất kỳ trong số 4

vùng khung chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ được bộc lộ trong bản mô tả. Tốt hơn là, sự thay thế axit amin trong CDR được giới hạn bởi một, hai, hoặc ba vị trí trong chuỗi bất kỳ trong 3 CDR chuỗi nhẹ và/hoặc chuỗi nặng. Kết hợp các thay đổi khác nhau trong các vùng khung và CDR này được mô tả ở trên cũng thích hợp.

Thuật ngữ “điều trị” (hoặc “việc điều trị”) dùng để chỉ các quy trình có liên quan đến sự làm chậm lại, sự gián đoạn, làm ngừng lại, điều chỉnh, làm ngừng lại, làm giảm bớt, hoặc đảo chiều sự tiến triển hoặc tính nghiêm trọng của triệu chứng, rối loạn, bệnh lý, hoặc bệnh hiện tại, nhưng không cần thiết phải loại trừ hoàn toàn tất cả các triệu chứng có liên quan đến bệnh, bệnh lý, hoặc rối loạn có liên quan đến kháng thể kháng N3pGlu A β .

Các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng làm dược phẩm dưới dạng thuốc dành cho người, được sử dụng bằng các đường dùng khác nhau. Tốt nhất là, các chế phẩm này được dùng theo ngoài đường tiêu hóa. Các dược phẩm này có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (*Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed. (1995), A. Gennaro et al., Mack Publishing Co.) và bao gồm kháng thể được bộc lộ trong bản mô tả hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, và chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dùng.

Kết quả của các thử nghiệm dưới đây chứng minh rằng các kháng thể đơn dòng và đoạn liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hữu ích trong điều trị bệnh lý có liên quan đến hoạt tính của peptit A β như bệnh Alzheimer, hội chứng Down, và CAA.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Sản xuất kháng thể

Tạo ra kháng thể ban đầu: chuột nhắt chuyển gen FVB được gây miễn dịch bằng peptit amyloid β 3-42 (N3pGlu) của người được biến đổi pyroglutamat và được cắt cụt đầu cuối N được xử lý nhiệt sơ bộ ở nhiệt độ 37°C qua đêm để tạo thành dạng kết khối. Các tế bào lá lách chuột được thu hồi và các tế bào B phản ứng A β 1-40 được làm tiêu bằng MACS. Các tế bào còn lại được phân loại để liên kết với peptit A β N3pGlu được kết khối. ARN được phân lập từ các tế bào B được lựa chọn và được biến đổi thành cADN sử dụng oligo dT. Các vùng biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kháng thể thu được bằng PCR sử dụng các đoạn môi trình tự tín hiệu kháng thể và được tách dòng thành vectơ thể thực khuẩn bằng cách gây đột biến Kunkel tạo thành

thư viện Fab. Thư viện Fab được sàng lọc để liên kết peptit N3pGlu được kết khối bằng ELISA điểm đơn (Single-Point ELISA - SPE) và được sàng lọc ngược đối với A β 1-40. Các dòng vô tính dương được mô tả bằng sự giải trình tự ADN, biểu hiện fab, và liên kết với peptit A β N3pGlu và thiếu liên kết với peptit A β 1-40 hoặc A β 1-42 hòa tan.

Các thư viện đột biến axit amin đơn được xây dựng và được sàng lọc bởi SPE để liên kết với peptit A β N3pGlu được kết khối, nhưng không phải với A β 1-42. Các đột biến được liên kết thành các thư viện tổ hợp. Các biến thể tổ hợp được tối ưu ái lực được lựa chọn và được biến đổi thành IgG1 ở chuột bằng phép đo ái lực bởi BIACORE® và liên kết mảng A β bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch. Từ dòng vô tính được nhận biết, protein mAb được tạo thành trong cả hai isotyp kháng thể IgG1 (mE8) và IgG2a (mE8c) ở chuột trong các nghiên cứu có hiệu quả *in vivo*. mE8 không liên kết với trình tự A β N3pGlu của chuột (mpE3-16) hoặc A β 1-42 của người.

Các khung dòng mầm VH1-69/JH6 và Vk-A18/JK2 của người được sử dụng cho việc làm giống như của người đầu tiên. Các CDR của kháng thể mE8 (với bốn đột biến ái lực) được ghép thành các khung của người tạo thành kháng thể hE8-C6. Hơn nữa sự tối ưu hóa ái lực được tiến hành trên bộ khung hE8-C6, và các đột biến có lợi được kết hợp để tạo thành biến thể R5, R17, R24 và 2420 được làm giống như của người, có ái lực cao.

Chu kỳ tối ưu hóa thứ hai để cải thiện khả năng phát triển thuốc: Hai biến thể được làm giống như của người, hE8-C6 và R17, được chọn là bộ khung trong chu kỳ tối ưu hóa thứ hai để cải thiện thời gian bán thải huyết thanh của kháng thể bằng cách khử liên kết không đặc hiệu với các tế bào và làm tăng ái lực kháng thể để hòa tan peptit N3pGlu A β . Peptit hòa tan được biotin hóa gồm 14 axit amin đầu cuối N của A β N3pGlu (pE3-16B) được tổng hợp và được đánh giá là tương đương với peptit A β N3pGlu để liên kết với kháng thể mE8. Thử nghiệm tuổi thọ của máy lọc công suất cao sử dụng pE3-16B được phát triển và ứng dụng cho tất cả sự sàng lọc thư viện sau đó. Tất cả các va chạm từ sàng nâng của máy lọc được xác nhận bằng liên kết với A β N3pGlu được kết khối.

Các thư viện của các biến thể hE8-C6 được sàng lọc lại bằng cách sử dụng thử nghiệm nâng máy lọc và một bộ các đột biến có lợi được nhận biết. Nhóm phụ của

chúng được sử dụng để tạo thành thư viện tổ hợp. Bốn biến thể combi (CoII-E10, CoII-G2, CoII-G8 và CoII-E2) được lựa chọn từ cách tiếp cận này.

Sự mô hình hóa bằng máy tính được sử dụng để tạo ra các mô hình cấu trúc vùng V của các biến thể hE8-C6, R17, R24 và các biến thể khác. Sự phân tích mô hình cấu trúc nhận biết sự tích điện dương được đưa vào để tối ưu hóa ái lực gộp lại trong vị trí liên kết, lý do hiệu quả của liên kết không đặc hiệu của kháng thể với tế bào. Trên cơ sở sự mô hình hóa, các vị trí khác nhau được lựa chọn để tạo ra các thay đổi làm cân bằng khả năng tĩnh điện bề mặt. Thư viện tổ hợp được tổng hợp bằng cách kết hợp một vài đột biến có lợi từ sự sàng lọc thư viện và các điện tích được định rõ bằng sự mô hình hóa cấu trúc. Ba biến thể (R17m-B4, R17m-A12 và R17m-B12) được lựa chọn từ sự nỗ lực này cho các nghiên cứu khác.

Phép phân tích mô hình cấu trúc cũng phát hiện sự va chạm trong không gian giữa gốc khung chuỗi nhẹ Y36 và các gốc trong chuỗi nặng CDR3. Đột biến Y36L được đưa vào chuỗi nhẹ hE8-C6 để tạo ra đột biến hE8L. Sự thay đổi riêng khung này được nhận thấy có tác động đáng kể đến cả sự tăng ái lực của kháng thể và khử liên kết tế bào không đặc hiệu.

Nỗ lực khác để thử nghiệm khung khác nhau của người để làm giống như của người. Các CDR của kháng thể mE8 được ghép trên các khung VH5-51/VKO2 và VH3-23/VKA2. Fab được làm giống như của người bằng VH5-51/VKO2 (hE8-51O2) được xác định là tương đương, nếu không tốt hơn, với hE8-C6 trong liên kết N3pGlu Aβ. Việc đưa các đột biến có lợi bổ sung vào hE8-51O2 tạo ra các biến thể combi CI-A1, CI-B6, CI-C7 và CI-B8.

Sau khi trải qua tất cả các thử nghiệm *in vitro*, gồm ELISA và BIACORE® về tính đặc hiệu và ái lực với kháng nguyên, liên kết tế bào không đặc hiệu, và sự nhuộm IHC, năm biến thể mAbs, B12L, CI-C7, hE8L, R17L, và R17 được lựa chọn.

Các kháng thể có thể được tạo thành và được tinh chế cơ bản như sau. Tế bào chủ thích hợp, như HEK 293 EBNA hoặc CHO, được chuyển nạp ổn định hoặc tạm thời bằng hệ thống biểu hiện để tiết ra các kháng thể sử dụng tỷ lệ vector HC:LC tối ưu được định trước hoặc hệ thống vector đơn mã hóa cả hai HC, như SEQ ID NO: 56, và SEQ ID NO: 43, và LC, như SEQ ID NO: 55. Môi trường đã lọc, môi trường tiết ra kháng thể, được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật bất kỳ trong số nhiều kỹ thuật được sử dụng phổ biến. Ví dụ, môi trường có thể được ứng dụng thuận tiện cho

Protein A hoặc cột G Sepharosa FF được cân bằng bằng chất đệm tương thích, như nước muối đệm phosphat (pH=7,4). Cột được rửa để loại bỏ các thành phần liên kết không đặc hiệu. Kháng thể liên kết được rửa giải, ví dụ, bằng gradien pH (như 0,1M chất đệm natri phosphat pH=6,8 vào 0,1M chất đệm natri xitrat pH=2,5). Các phân đoạn kháng thể được xác định, như bởi SDS-PAGE, và tiếp đó được gộp chung. Hơn nữa việc có cần tinh chế thêm hay không là phụ thuộc vào mục đích sử dụng. Kháng thể có thể được cô đặc và/hoặc được lọc vô trùng bằng cách sử dụng các kỹ thuật phổ biến. Dạng kết khối hòa tan và multimer có thể được loại bỏ hiệu quả bằng các kỹ thuật phổ biến, gồm sự loại trừ kích thước, sự tương tác kỵ nước, trao đổi ion, hoặc phương pháp sắc ký hydroxyapatit. Độ tinh khiết của kháng thể sau các bước sắc ký này lớn hơn 99%. Sản phẩm có thể được đông băng ngay ở nhiệt độ -70°C hoặc có thể được làm khô lạnh. Các trình tự axit amin của các kháng thể này theo sáng chế được đề xuất dưới đây.

Bảng 1-Kháng thể SEQ ID NO

Kháng thể	Chuỗi nhẹ	Chuỗi nặng	LCVR	HCVR
I (B12L)	14	15	11	12
II (R17L)	14	16	11	13
III (hE8L)	14	44	11	42
IV (R17)	38	39	36	37
V (CI-C7)	49	50	47	48
VI (mE8)	22	23	20	21
VII (mE8c)	22	24		

Ví dụ 2: Ái lực liên kết với N3pGlu hòa tan

Cộng hưởng plasmon bề mặt được đo bằng thiết bị BIACORE® 2000 được sử dụng để đo sự liên kết của Aβ N3pGlu với các kháng thể kháng N3pGlu. Trừ khi được lưu ý, tất cả các chất phản ứng và vật liệu từ BIACORE® AB (Uppsala, Sweden). Tất cả các phép đo được tiến hành ở nhiệt độ 25°C. Các mẫu được hòa tan trong chất đệm HBS-EP (150mM natri clorua, 3mM EDTA, 0,005% (trọng lượng/thể tích) chất hoạt động bề mặt P-20, và 10mM HEPES, pH=7,4).

Một loạt các peptit Abeta với các thay thế vị trí (các đột biến glyxin) được tổng hợp để đánh giá tác động của gốc nhất định trên liên kết kháng thể và nhờ đó nhận biết các đặc tính và trình tự cần thiết để nhận diện kháng thể:

<i>Tên peptit</i>	<i>Trình tự Abeta 3-16</i>	
pE3-16	Pyr-EFRHDSGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 25
E3-16	EFRHDSGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 26
pEG4	Pyr-EGRHDSGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 27
mpE3-16	Pyr-EFGHDSGFEVHHQK-biotin (loài gặm nhấm)	SEQ ID NO: 28
pEG6	Pyr-EFRGDSGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 29
pEG7	Pyr-EFRHGSGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 30
pEG8	Pyr-EFRHDGGYEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 37
pEF10	Pyr-EFRHDSGFEVHHQK-biotin	SEQ ID NO: 39

Tầm quan trọng của dạng được cắt cụt (des 1,2) và dạng biến đổi của axit glutamic (3 pyr-E hoặc 3 pyr-Glu) được đánh giá bằng cách so sánh liên kết A β 1-42 đối với A β 3-16 đối với pE3-16 (SEQ ID NO:1 đối với SEQ ID NO:26 đối với SEQ ID NO:25, theo thứ tự). Các peptit được hòa tan trong PBS ở 5mg/ml trước khi pha loãng trong các thử nghiệm liên kết.

Liên kết được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều chu kỳ phân tích sự thu giữ kháng thể, sự tiêm/liên hợp peptit, dòng chất đệm kéo dài để phân tách, và sự tái sinh bề mặt. Đối với bước thu giữ kháng thể, phụ thuộc vào loại kháng thể được thu giữ, chip CM5 được cố định bằng protein A hoặc Fc dê kháng chuột. Ngoại trừ các kháng thể chuột, mỗi chu kỳ gồm có: sự tiêm ~5-7 μ L 10 μ g/mL kháng thể kháng N3pGlu ở 5 μ L/phút (sự thu giữ khoảng 3000RU), sự tiêm 100 μ L peptit ở 50 μ L/phút (từ 1000nM đến 62,5nM theo hai lần pha loãng liên tiếp trong mỗi chu kỳ), sau đó để phân ly trong thời gian 10 phút. Đối với kháng thể chuột, lưu lượng 50 μ L/phút, và 20 μ L kháng thể chuột ở 50 μ g/ml được tiêm. Trong cả hai trường hợp, bề mặt chip được tái sinh bằng cách sử dụng 20 μ L của 10mM glyxin hydroclorua, pH=1,5. Ái lực liên kết (K_D) tiếp đó thu được từ tỷ lệ kết hợp và phân ly trong mỗi chu kỳ sử dụng mô hình liên kết 1:1 trong phần mềm phân tích đánh giá BIA. Các kháng thể kháng N3pGlu, B12L và R17L và kháng thể chuột gốc (mE8C) nhận diện A β N3pGlu một cách cụ thể, với K_D

nhỏ hơn 1nM. Các kháng thể kháng N3pGlu, B12L và R17L và kháng thể chuột gốc (mE8C) cũng liên kết với pE3-16 bằng ái lực tương tự, chỉ ra rằng epitop được đặt trong vùng peptit này. Phân tích liên kết của các kháng thể với peptit đột biến glyxin chỉ ra rằng các gốc quyết định liên kết là từ 3 đến 7: pyroE tại vị trí 3, F tại vị trí 4, R tại vị trí 5, H tại vị trí 6, D tại vị trí 7. Liên kết có thể phát hiện với A β ₁₋₄₀ không được phát hiện với các kháng thể theo sáng chế.

Ví dụ 3: Ái lực liên kết với N3pGlu được kết khối

Các thử nghiệm BIACORE® cũng được tiến hành để kiểm tra liên kết của các kháng thể kháng N3pGlu với A β N3pGlu được kết khối. Trong thử nghiệm này, peptit A β N3pGlu được cố định có tỷ trọng khác nhau theo mỗi tế bào 2 (tỷ trọng thấp, LD), 3 (tỷ trọng trung bình, MD), và 4 (tỷ trọng cao, HD) trên chip CM-5 thông qua phương pháp hóa học liên hợp amin. Các mức khác nhau của peptit A β N3pGlu được cố định để nghiên cứu tác động của tỷ trọng bề mặt đối với liên kết của các kháng thể kháng N3pGlu. Nhờ vào sự cố định, phần lớn các dạng kết khối của A β N3pGlu trên bề mặt chứng minh được sự thiếu liên kết của Mab đối chứng chỉ nhận diện peptit đơn phân. Dạng kết khối này của peptit bắt chước đặc tính của peptit abeta kết khối trong sợi nhỏ hoặc dạng tinh bột, trong đó vùng đầu cuối N của peptit được phosphoryl hóa và có thể được hướng đích với các kháng thể.

Liên kết được đánh giá bằng cách sử dụng nhiều chu kỳ phân tích ở nhiệt độ 25°C. Mỗi chu kỳ được tiến hành với lưu lượng 50 μ L/phút và gồm các bước dưới đây: tiêm 250 μ L dung dịch kháng thể N3pGlu (bắt đầu ở 500nM và sử dụng hai lần pha loãng liên tiếp trong mỗi chu kỳ) sau đó là 20 phút để phân ly, và tái sinh sử dụng ~30 μ L glyxin hydroclorua 10mM, pH=1,5. Tốc độ liên kết và phân ly trong mỗi chu kỳ được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình phối tử không đồng nhất trong phần mềm đánh giá BIA. Do mô hình liên kết 1:1 không phù hợp với dữ liệu, nên tạo ra không đồng đều hai ái lực liên kết (ái lực thấp và cao). Các kháng thể R17L và B12L và kháng thể chuột gốc mE8c liên kết với A β N3pGlu kết khối bằng ái lực cao $K_{D,1}$ <100pM và ái lực thấp hơn $K_{D,2}$ <10 nM. Tín hiệu liên kết tối đa (Rmax) được tính bằng công thức của Rmax từ liên kết ái lực cao và thấp. Rmax chỉ ra sự tăng tỷ trọng của peptit trên bề mặt, như mong đợi khi nhiều vị trí liên kết khác có sẵn tại bề mặt tỷ

trọng cao hơn. Các nghiên cứu liên kết này chứng minh rằng các kháng thể theo sáng chế liên kết với A β N3pGlu được kết khối.

Ví dụ 4: Các thử nghiệm tiếp hợp hướng đích *ex vivo*

Phân tích hóa mô miễn dịch được tiến hành bằng các kháng thể A β được bổ sung ngoại sinh để xác định sự tiếp hợp đích *ex vivo* trên lát cắt não từ não PDAPP được cố định (24-tháng tuổi). Chuột chuyển gen PDAPP cho thấy sự phát triển nhiều bệnh lý có liên quan đến bệnh Alzheimer. Đối với các kháng thể chuột, thể biotin được sử dụng dưới dạng nhãn khi thử nghiệm này được tiến hành trên mô chuột, và do đó sự so sánh trực tiếp giữa các kháng thể kháng N3pGlu không phải ở chuột không được biotin hóa là không thích hợp. Kháng thể đầu cuối N 3D6 (1-5) được biotin hóa đánh dấu rõ lượng đáng kể A β được lắng đọng trong hồi hải mã PDAPP, trong khi mE8 được biotin hóa chỉ đánh dấu một nhóm phụ các kháng thể lắng đọng. Không giống não bị mắc AD ở người, phần lớn A β được lắng đọng trong não PDAPP có đủ chiều dài. Sự đánh dấu mảng tương tự đối với các kháng thể kháng N3pGlu không được biotin hóa, như B12L và R17L (được so sánh với mE8), được quan sát. Không có sự đánh dấu mảng đặc hiệu được quan sát đối với IgG đối chứng của người hoặc chuột. Do thành phần và cấu trúc tương tự của A β lắng đọng khác biệt rõ rệt với não bị mắc AD, kháng thể kháng N3pGlu không được biotin hóa (3 μ g/ml) được nghiên cứu để xác định liệu chúng có liên kết với A β được lắng đọng trên lát cắt não từ não bị mắc AD mới được đóng băng không. Kháng thể đối chứng dương (3D6 được biotin hóa) đánh dấu rõ ràng nhiều mảng vữa A β trong não bị mắc AD, trong khi các kháng thể đối chứng âm (IgG của người và chuột) thiếu liên kết rõ rệt bất kỳ. Một vài kháng thể kháng N3pGlu không được biotin hóa như B12L và R17L liên kết tương tự với A β được lắng đọng. Các nghiên cứu mô học này chứng minh rằng các kháng thể kháng N3pGlu theo sáng chế có thể tiếp hợp với đích A β lắng đọng *ex vivo*.

Ví dụ 5: Các nghiên cứu tiếp hợp hướng đích *in vivo*

Khả năng của các kháng thể kháng N3pGlu để tiếp hợp với đích lắng đọng *in vivo* được đo. Nghiên cứu 4-tuần bán mạn tính được tiến hành với các kháng thể chuột được biotin hóa 3D6 và mE8c ở 40mg/kg được sử dụng trong bụng (intraperitoneally - IP) hàng tuần. Não được thu khi kết thúc thử nghiệm và mức liên hợp đích được xác

định bằng thử nghiệm mô học về não. Các con vật được tiêm 3D6 được biotin hóa có mảng vữa chỉ đánh dấu dọc theo vết nứt hồi hải mã, trong khi chuột được tiêm mE8c được biotin hóa lộ ra mảng vữa thô đánh dấu trong vùng vỏ não và hồi hải mã. Các mô hình tiếp hợp hướng đích tương tự được quan sát trong thử nghiệm 3-ngày cấp tính hơn (vết nứt hồi hải mã 3D6 nhuộm và mE8 đánh dấu cả hai vùng vỏ não và hồi hải mã). Các kết quả này cũng đề xuất rằng kháng thể 3D6, liên kết với cả A β hòa tan và không hòa tan, trở nên bão hòa với A β hòa tan và do đó không có khả năng tiếp hợp đích được lắng đọng mong muốn. Ngược lại hoàn toàn, kháng thể kháng N3pGlu ở chuột mE8c tiếp hợp phù hợp với đích mong đợi trong cả hai vùng não quyết định. Các liều dùng cao và thấp của các kháng thể kháng N3pGlu R17L và B12L được đánh giá trong nghiên cứu *in vivo* 3-ngày tương tự. Các kháng thể được tiêm IP tại 10mg/kg (liều dùng thấp) hoặc 40mg/kg (liều dùng cao). Khi kết thúc nghiên cứu, huyết thanh và não được thu và PK huyết thanh được xác định. Não được cắt và tiến hành kỹ thuật hóa mô miễn dịch trên lát cắt tương ứng với kháng thể kháng người (để phát hiện kháng thể kháng N3pGlu được liên kết) và 3D6 (để phát hiện tổng lượng đích được lắng đọng trong lát cắt). Để xác định số lượng tốt hơn mức tiếp hợp đích *in vivo*, diện tích theo phần trăm được liên kết bởi kháng thể kháng N3pGlu được tiêu chuẩn hóa dựa vào % diện tích tổng của đích thích hợp (A β lắng đọng tổng số được hiển thị hóa bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch 3D6 ngoại sinh). Ngoài ra, toàn bộ phần trăm tiếp hợp đích được tiêu chuẩn hóa dựa vào các giá trị dược động học huyết thanh (plasma pharmacokinetic - PK) đối với mỗi con chuột do sự phơi nhiễm đáng kể được phát hiện khi kết thúc nghiên cứu. Cả hai kháng thể kháng N3pGlu R17L và B12L được tìm thấy đều để tiếp hợp mảng vữa được lắng đọng có sự phân bố tương tự như được quan sát với kháng thể kháng N3pGlu ở chuột (mE8). Các nghiên cứu này chứng minh rằng kháng thể kháng N3pGlu R17L và B12L khi được sử dụng ngoại biên có thể đi qua hàng rào máu-não và tiếp hợp đích mong đợi của A β được lắng đọng, trong khi kháng thể liên kết với cả A β hòa tan và không hòa tan đều trở nên bão hòa khi ở dạng hòa tan và không thể tiếp hợp với đích được lắng đọng mong đợi.

Ví dụ 6: Các nghiên cứu làm giảm bớt mảng vữa bằng trị liệu

Nghiên cứu làm giảm bớt mảng vữa bằng trị liệu ở chuột PDAPP 23-tháng tuổi được tiến hành với các kháng thể dưới đây: kháng thể đối chứng âm (IgG2a), 3D6, mE8 (IgG1), và mE8c (IgG2a). Chuột PDAPP già được tiêm dưới da 12,5mg/kg mỗi

kháng thể hàng tuần trong thời gian ba tháng. Một nhóm chuột được mổ tử thi khi bắt đầu nghiên cứu (điểm giờ gốc) để xác định tải lượng của mảng vữa ban đầu tại 23-tháng tuổi. Kết thúc nghiên cứu, huyết thanh được thu và não được xử lý bằng các tác động mô học và sinh hóa (mỗi một nửa não). Các vùng hồi hải mã và vùng vỏ não được đồng nhất trong 5M guanidin và hàm lượng A β được đo bởi gel ure axit bằng thử nghiệm thấm tách miễn dịch Western. Sự phân tích dịch thủy phân guanidin trong vùng hồi hải mã từ điểm giờ gốc 23-tháng tuổi và thuần tập đối chứng (26-tháng tuổi) kháng thể âm tính chỉ ra sự tăng không đáng kể A β ₁₋₄₂ được lắng đọng; nhờ đó xác nhận rằng não chuột PDAPP ở trạng thái ổn định của mảng vữa. Tương tự với các nghiên cứu trước đây về chuột PDAPP già, việc điều trị bằng kháng thể 3D6 trong bộ so sánh không có hiệu quả đối với sự giảm mảng vữa. Điều trị bằng kháng thể N3pGlu, mE8 hoặc mE8c, dẫn đến sự giảm đáng kể mảng vữa khi được so sánh với kháng thể đối chứng âm IgG2a ($p < 0,01$ và $p < 0,001$, theo thứ tự) (Bảng 2). mE8 và mE8c làm giảm A β ₁₋₄₂ của hồi hải mã lần lượt khoảng ~38% và ~53%. Kháng thể N3pGlu mE8c với chức năng tác động cao nhất có xu hướng có hiệu quả hơn chức năng tác động tối thiểu của kháng thể mE8 (được so sánh với đối chứng), tuy nhiên sự khác nhau này không đạt được ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, kháng thể mE8c có sự giảm ~30% đáng kể so với A β ₁₋₄₂ trong hồi hải mã khi được so sánh với chuột tại điểm giờ gốc (t-test; $p < 0,0066$), do đó chỉ ra hệ số thanh thải mảng vữa được lắng đọng ở phần trước. Các phân tích dịch thủy phân guanidin trong vỏ não tạo ra các tác động giống nhau nhờ loại trừ mE8c với chức năng tác động tối đa làm giảm đáng kể sự lắng đọng A β ₁₋₄₂. Các kết quả này chứng minh rằng việc điều trị mạn tính bằng các kháng thể N3pGlu trong Ví dụ này làm giảm đáng kể sự lắng đọng mảng vữa ở chuột PDAPP già theo cách phụ thuộc chức năng tác động. Ngoài ra, các kết quả này cũng hỗ trợ giả thuyết rằng sự tiếp hợp đích kém với các kháng thể A β liên kết với cả A β hòa tan và không hòa tan (ngược với sự lão hóa) là một nguyên nhân về sự thiếu hiệu quả của chúng khi được sử dụng trong các mô hình trị liệu.

Bảng 2-Sự giảm mảng vữa trong vỏ não và hồi hải mã (ng $A\beta_{1-42}$ /mg trọng lượng ẩm)

Mảng vữa trong hồi hải mã của chuột PDAPP từ 23 đến 26-tháng tuổi					
	Đối chứng điểm giờ gốc	Đối chứng âm - IgG2a	m3D6	mE8 - IgG1	mE8c - IgG2a
Số các giá trị	15	27	30	27	23
Trung bình	48,13	71,96	66,73	44,25	33,62
Độ lệch chuẩn	17,12	39,4	29,48	19,64	13,8
Sai số chuẩn	4,42	7,583	5,383	3,78	2,877

Mảng vữa trong vỏ não của chuột PDAPP từ 23 đến 26 tháng tuổi					
	Đối chứng điểm giờ gốc	Đối chứng âm - IgG2a	m3D6	mE8 - IgG1	mE8c - IgG2a
Số các giá trị	15	27	30	27	24
Trung bình	34,43	41,93	40,46	33,66	27,52
Độ lệch chuẩn	16,14	19,98	18,14	14,91	16,95
Sai số chuẩn	4,168	3,845	3,313	2,869	3,459

Ví dụ 7: Phân tích sự chảy máu ở chuột PDAPP già

Thử nghiệm mô học được tiến hành để nghiên cứu liệu có cơ chế tác dụng của các kháng thể N3pGlu dẫn đến sự giảm mảng vữa ở chuột PDAPP già có thể làm tăng thêm sự chảy máu có liên quan đến CAA. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng việc điều trị cho chuột chuyển gen APP già bằng các kháng thể kháng đầu cuối amino và đầu tận cùng carboxyl của $A\beta$ đã biết làm tăng sự chảy máu có liên quan đến CAA (Pfeifer et al. 2002; Wilcock et al. 2004; Racke et al. 2005). Mặc dù cơ chế của trường hợp bất lợi này là không rõ ràng, hai giả thuyết không loại trừ lẫn nhau được đề xuất: sự phân phối lại $A\beta$ vào các mạch máu não (Wilcock et al. 2004) hoặc liên kết trực tiếp của các kháng thể với CAA hiện tại (Racke et al. 2005). Các phân tích mô học và hóa mô chứng minh rằng $A\beta_{3-x}$ là một thành phần của CAA trong cả bệnh nhân AD và chuột PDAPP già. Phân tích hóa mô chi tiết về sự chảy máu ở chuột PDAPP già (từ 23 đến 26 tháng tuổi) được điều trị bằng trị liệu với N3pGlu và các kháng thể đối chứng được tiến hành trong ba tháng bằng các lần tiêm dưới da hàng tuần 12,5mg/kg. Đối chứng dương trong các phân tích về sự chảy máu là các con vật được điều trị mạn tính 3D6 được chứng minh ở phần trước rằng kháng thể kháng đầu tận cùng amino của $A\beta$ này làm tăng đáng kể sự chảy máu (Racke et al. 2005). Kết thúc nghiên cứu, một nửa não từ mỗi con vật được cố định thành giọt trong 4%

formaldehyt và được nhúng trong parafin. Các lát cắt vỏ não bao gồm 2mm mô được cắt và đặt trên 50 phiến kính mỏng (bốn lát cắt 10 μ m trên mỗi phiến kính mỏng). Mười một phiến kính mỏng với khoảng 2mm mô được nhuộm bằng Perls Blue để hiện hemosiderin (sự tích tụ sắt trong tế bào do sự chảy máu). Hai lát cắt trên mỗi phiến kính mỏng được đếm bằng tay theo kiểu không nhìn thấy được. Việc điều trị mạn tính cho chuột PDAPP già bằng 3D6 (đối chứng dương) làm tăng đáng kể sự chảy máu ($p < 0,001$). Quan trọng là, chứng minh được rằng việc điều trị bằng mE8 (IgG1) hoặc mE8c (IgG2a) không làm tăng sự chảy máu, dù là các kháng thể N3pGlu này làm giảm đáng kể A β được lắng đọng trong các động vật này. Các kết quả này chứng minh rằng các kháng thể N3pGlu trong Ví dụ này không làm tăng sự chảy máu có liên quan đến CAA ở chuột PDAPP già.

Danh mục trình tự

<SEQ ID NO: 1; PRT1; Nhân tạo>

DAEFRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGGVIA (A β 1-42)

<SEQ ID NO: 2; PRT1; Nhân tạo>

[pE]FRHDSGYEVHHQKLVFFAEDVGSNKGAIIGLMVGGGVIA (N3pE A β)

<SEQ ID NO: 3; PRT1; Nhân tạo>

KSSQSLLYSRGKTYLN (LCDR1-B12L/R17L/hE8L/R17)

<SEQ ID NO: 4; PRT1; Nhân tạo>

AVSKLDS (LCDR2 - B12L/R17L/hE8L/CI-C7)

<SEQ ID NO: 5; PRT1; Nhân tạo>

VQGTHYPFT (LCDR3 - B12L/R17L/hE8L/R17/CI-C7)

<SEQ ID NO: 6; PRT1; Nhân tạo>

GYDFTRYIIN (HCDR1 - B12L)

<SEQ ID NO: 7; PRT1; Nhân tạo>

GYTFTRYIIN (HCDR1 – R17L/R17)

<SEQ ID NO: 8; PRT1; Nhân tạo>

WINPGSGNTKYNEKFKG (HCDR2 - B12L/R17L/R17/CI-C7)

<SEQ ID NO: 9; PRT1; Nhân tạo>

EGITVY (HCDR3 - B12L)

<SEQ ID NO: 10; PRT1; Nhân tạo>

EGTTVY (HCDR3 - R17L/R17)

<SEQ ID NO: 11; PRT1; Nhân tạo>

(LCVR - B12L/R17L/hE8L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY
AVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIK

<SEQ ID NO: 12; PRT1; Nhân tạo>

(HCVR - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVY
 WGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 13; PRT1; Nhân tạo>

(HCVR - R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGTTVY
 WGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 14; PRT1; Nhân tạo>

(LC - B12L/R17L)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQKPGQSPQLLIY
AVSKLDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
 SGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 FNRGEC

<SEQ ID NO: 15; PRT1; Nhân tạo>

(HC - B12L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYDFTRYYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGITVY
 WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 16; PRT1; Nhân tạo>

(HC – R17L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTRYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
 NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGGTTVY
 WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 17; ADN; Nhân tạo>

(LCVR ADN- B12L/R17L)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGA
AAACCTATTTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTC
 CTAATTTATGCGGTGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGC
 GGCAGTGGGTCAGGCACAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGC
 CGAAGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTCAC
GTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

<SEQ ID NO: 18; ADN; Nhân tạo>

(HCVR ADN- B12L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATAT
AACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA
TTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGA
 GTCACCATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG
 CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCA
TCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCAAGGTACCGTCTCCTCA

<SEQ ID NO: 19; ADN; Nhân tạo>

(HCVR ADN- R17L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACACCTTCACTAGATATTATAT

AAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA
TTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGA
 GTCACCATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG
 CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCA
CAACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA

<SEQ ID NO: 20; PRT1; Nhân tạo>

(LCVR - mE8)

NIVLTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYA
VSKLDSGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGSGTKL
 EIK

<SEQ ID NO: 21; PRT1; Nhân tạo>

(HCVR - mE8)

EVQLLES GP ELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWINP
GSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGETVYW
 GQGTTTLTVSS

<SEQ ID NO: 22; PRT1; Nhân tạo>

(LC - mE8 and mE8c)

NIVLTQTPLTLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWLLQRPQGQSPKRLIYA
VSKLDSGVPDRFIGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCVQGTHYPFTFGSGTKL
 EIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSERQNG
 VLNSWTDQDSKSTYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNR
 NEC

<SEQ ID NO: 23; PRT1; Nhân tạo>

(HC - mE8)

EVQLLES GP ELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPQGQGLEWIGWINP
GSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTREGETVYW
 GQGTTTLTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNSMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNS
 GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSETVTCNV AHPASSTKVDKKI
 VPRDCGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITITLTPKVT CVVVDISKDDPEVQF
 SWFVDDVEVHTAQTQPREEQFNSTFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAA
 FPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITDFFPEDITVEWQ

WNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLH
NHHTEKSLSHSPGK

<SEQ ID NO: 24; PRT1; Nhân tạo> (HC - mE8c)
EVQLLES~~GP~~ELVKPGASVKISCKASGYTFTDYYINWVKQRPGQGLEWIGWINP
GSGNTKYNEKFKGKATLTVDTSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCTRE~~GETVY~~W
GQGTTLTVSSAKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPEPVTLTWNS
GSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVTSSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKI
EPRGPTIKPCPPCKCPAPNLLGGPSVFIFPPKIKDVLMSISPIVTCVVVDVSEDD
PDVQISW~~FV~~NNVEVHTAQTQTHREDYNSTLRVVSALPIQH~~QD~~WMSGKEFKCK
VNNKDLPAPIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTLTCMVTD~~FM~~PE
DIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDSDGSYFMYSKLRVEKKNWVERN~~SY~~SCS
VVHEGLHNHHTTKSFSRTPGK

<SEQ ID NO: 25; PRT1; Nhân tạo> (pE3-16)
Pyr-EFRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 26; PRT1; Nhân tạo> (E3-16)
EFRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 27; PRT1; Nhân tạo> (pEG4)
Pyr-EGRHDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 28; PRT1; Nhân tạo> (mpE3-16)
Pyr-EFGHDSGFEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 29; PRT1; Nhân tạo> (pEG6)
Pyr-EFRGDSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 30; PRT1; Nhân tạo> (pEG7)
Pyr-EFRHGSGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 31; PRT1; Nhân tạo>

(LCVR - hE8-C6)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIY
 AVSKLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIK

<SEQ ID NO: 32; PRT1; Nhân tạo>

(HCVR - hE8-C6)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
 NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGETVY
 WGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 33; PRT1; Nhân tạo>

(LC - hE8-C6)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIY
AVSKLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRQAKVQWKVDNALQ
 SGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 FNRGEC

<SEQ ID NO: 34; PRT1; Nhân tạo>

(HC - hE8-C6)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCAREGETVY
 WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
 EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 35; PRT1; Nhân tạo>

(LCDR2 – R17)

AVSKLGS

<SEQ ID NO: 36; PRT1; Nhân tạo>

(LCVR – R17)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIY
AVSKLGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIK

<SEQ ID NO: 37; PRT1; Nhân tạo> (pEG8)

Pyr-EFRHDGGYEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 38; PRT1; Nhân tạo> (LC – R17)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKSSQSLLYSRGKTYLNWYLQKPGQSPQLLIY
AVSKLGSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCVQGTHYPFTFGQGT
 KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
 SGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
 FNRGEC

<SEQ ID NO: 39; PRT1; Nhân tạo> (pEF10)

Pyr-EFRHDSGFEVHHQK-biotin

<SEQ ID NO: 40; PRT1; Nhân tạo> (HCDR1 – hE8L/CI-C7)

GYTFTDYYIN

<SEQ ID NO: 41; PRT1; Nhân tạo> (HCDR3 – hE8L)

EGETVY

<SEQ ID NO: 42; PRT1; Nhân tạo> (HCVR – hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVY
 WGQGTTVTVSS

<SEQ ID NO: 43; ADN; Nhân tạo> (HC ADN-R17L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACACCTTCACTAGATATTATAT
 AAAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA

TTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGA
 GTCACCATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG
 CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCA
 CAACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCA
 CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
 GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
 GTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
 CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
 GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
 AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCCAAATCTTGTGA
 CAAAACCTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGAC
 CGTCAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
 GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT
 GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
 GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG
 TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
 AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
 AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC
 GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
 TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
 GAACAACCTACAAGACCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
 CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
 TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
 AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

<SEQ ID NO: 44; PRT1; Nhân tạo>

(HC – hE8L)

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFDYYINWVRQAPGQGLEWMGWI
NPGSGNTKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGETVY
 WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN
 SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
 KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS
 HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK

EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG
 FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ<SEQ ID NO: 45; PRT1; Nhân tạo> (LCDR1 – CI-C7)
 KSTRSLLYSRSKTYLN

<SEQ ID NO: 46; PRT1; Nhân tạo> (HCDR3 – CI-C7)
 EGVTVY

<SEQ ID NO: 47; PRT1; Nhân tạo> (LCVR – CI-C7)
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKKSTRSLLYSRSKTYLNNWYQQKPGKAPKLLI
 YAVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVQGTHYPFTFGGGT
 KVEIK

<SEQ ID NO: 48; PRT1; Nhân tạo> (HCVR – CI-C7)
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYYINWVRQMPGKGLEWMGWI
NPGSNTKYNEKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY^YCAREGVTV
YWGQGLVTVSS

<SEQ ID NO: 49; PRT1; Nhân tạo> (LC – CI-C7)
 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKKSTRSLLYSRSKTYLNNWYQQKPGKAPKLLIY
AVSKLDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVQGTHYPFTFGGGTK
 VEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS
 GNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
 NRGEC

<SEQ ID NO: 50; PRT1; Nhân tạo> (HC – CI-C7)
 EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYTFTDYYINWVRQMPGKGLEWMGWI
NPGSNTKYNEKFKGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY^YCAREGVTV
YWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT^{SV}W
 NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD

KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
 SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
 KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK
 GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV
 FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

<SEQ ID NO: 51; PRT1; Trình tự nhân tạo> (trình tự tương đồng LCDR1)

KS_{x1}x₂SLLYSR_{x3}KTYLN trong đó x₁ là S hoặc T, x₂ là Q hoặc R, x₃ là G hoặc S

<SEQ ID NO: 52; PRT1; Trình tự nhân tạo> (trình tự tương đồng LCDR2)

AVSKL_{x4}S trong đó x₄ là D hoặc G

<SEQ ID NO: 53; PRT1; Trình tự nhân tạo> (trình tự tương đồng HCDR1)

GY_{x5}FT_{x6}YYIN trong đó x₅ là D hoặc T, x₆ là R hoặc D

<SEQ ID NO: 54; PRT1; Trình tự nhân tạo> (trình tự tương đồng HCDR3)

EG_{x7}TVY trong đó x₇ là I, T, E, hoặc V

<SEQ ID NO: 55; PRT1; Trình tự nhân tạo> (LC ADN- B12L/R17L)

GATATTGTGATGACTCAGACTCCACTCTCCCTGTCCGTCACCCCTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAAGTCAAGTCAGAGCCTCTTATATAGTCGCGGA
 AAAACCTATTTGAATTGGCTCCTGCAGAAGCCAGGCCAATCTCCACAGCTC
 CTAATTTATGCGGTGTCTAAACTGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGC
 GGCAGTGGGTCAGGCACAGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGC
 CGAAGATGTTGGGGTTTATTACTGCGTGCAAGGTACACATTACCCATTAC
 GTTTGGCCAAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGAACTGTGGCTGCACCAT
 CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGCCTC
 TGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAG
 AGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTG

AGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGC

<SEQ ID NO: 56; PRT1; Trình tự nhân tạo>

(HC ADN- B12L)

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC
AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGTTACGACTTCACTAGATACTATAT
AAACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGA
TTAATCCTGGAAGCGGTAATACTAAGTACAATGAGAAATTCAAGGGCAGA
GTCACCATTAACGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG
CAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGAAGGCA
TCACGGTCTACTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCCTCCA
CCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCGCTAGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCG
GTGACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTC
CCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACC
GTGCCCTCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC
AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGA
CAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGAC
CGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCC
GGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT
GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAA
GACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCG
TCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA
AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCC
GGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGC
TTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
GAACAACACTACAAGACCACGCCCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTT
CCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACG
TCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGA
AGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGT

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó, chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (Light Chain Variable Region - LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy Chain Variable Region - HCVR), trong đó LCVR này bao gồm các polypeptit LCDR1, LCDR2, và LCDR3 và HCVR bao gồm các polypeptit HCDR1, HCDR2, và HCDR3 được chọn từ nhóm bao gồm:

- a) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYDFTRYIN (SEQ ID NO: 6), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGITVY (SEQ ID NO: 9);
- b) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGTTVY (SEQ ID NO: 10);
- c) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGETVY (SEQ ID NO: 41);
- d) LCDR1 là KSSQSLLYSRGKTYLN (SEQ ID NO: 3), LCDR2 là AVSKLGS (SEQ ID NO: 35), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTRYIN (SEQ ID NO: 7), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGTTVY (SEQ ID NO: 10); và
- e) LCDR1 là KSTRSLLYSRSKTYLN (SEQ ID NO: 45), LCDR2 là AVSKLDS (SEQ ID NO: 4), LCDR3 là VQGTHYPFT (SEQ ID NO: 5), HCDR1 là GYTFTDYYIN (SEQ ID NO: 40), HCDR2 là WINPGSGNTKYNEKFKG (SEQ ID NO: 8), và HCDR3 là EGVTVY (SEQ ID NO: 46).

2. Kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể này chứa vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (LCVR) và vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR), LCVR và HCVR là các polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm:

- a) LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 12;
- b) LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 13;
- c) LCVR có SEQ ID NO: 11 và HCVR có SEQ ID NO: 42;
- d) LCVR có SEQ ID NO: 36 và HCVR có SEQ ID NO: 13; và
- e) LCVR có SEQ ID NO: 47 và HCVR có SEQ ID NO: 48.

3. Kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 2, trong đó kháng thể này chứa chuỗi nhẹ (light Chain -LC) và chuỗi nặng (Heavy Chain -HC), các polypeptit LC và HC được chọn từ nhóm bao gồm:

- a. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 15;
- b. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 16;
- c. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 44;
- d. LC có SEQ ID NO: 38 và HC có SEQ ID NO: 16; và
- e. LC có SEQ ID NO: 49 và HC có SEQ ID NO: 50.

4. Kháng thể đơn dòng kháng A β N3pGlu được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 3, trong đó kháng thể này chứa hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, mỗi chuỗi nhẹ và mỗi chuỗi nặng là các polypeptit được chọn từ nhóm bao gồm:

- a. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 15;
- b. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 16;
- c. LC có SEQ ID NO: 14 và HC có SEQ ID NO: 44;
- d. LC có SEQ ID NO: 38 và HC có SEQ ID NO: 16; và
- e. LC có SEQ ID NO: 49 và HC có SEQ ID NO: 50.

5. Dược phẩm chứa kháng thể được thiết kế có nguồn gốc từ người hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 4 và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Eli Lilly and Company
 <120> KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG KHÁNG A β N3pGlu VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY
 <130> X19093
 <150> 61/373026
 <151> 2010-08-12
 <150> PCT/US2011/046994
 <151> 2011-08-09
 <160> 56
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 42
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (42)
 <223> Trình tự này thể hiện beta 1-42 dạng tinh bột
 <400> 1
 Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10 15
 Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala Ile Ile
 20 25 30
 Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
 35 40
 <210> 2
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo
 <220>
 <223> Tổng hợp
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (40)
 <223> Trình tự này thể hiện beta dạng tinh bột N3pE
 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (1)

<223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<400> 2

Xaa	Phe	Arg	His	Asp	Ser	Gly	Tyr	Glu	Val	His	His	Gln	Lys	Leu	Val
1				5					10					15	

Phe	Phe	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Ser	Asn	Lys	Gly	Ala	Ile	Ile	Gly	Leu
			20					25						30	

Met	Val	Gly	Gly	Val	Val	Ile	Ala
		35				40	

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(16)

<223> Trình tự này thể hiện LCDR1-B12L/R17L/hE8L/R17

<400> 3

Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn
1				5					10					15	

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(7)

<223> Trình tự này thể hiện LCDR2-B12L/R17L/he8L/CI-C7

<400> 4

Ala	Val	Ser	Lys	Leu	Asp	Ser
1				5		

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(9)

<223> Trình tự này thể hiện LCDR3-B12L/R17L/hE8L/R17/CI-C7

<400> 5

Val Gln Gly Thr His Tyr Pro Phe Thr

1 5

<210> 6

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(10)

<223> Trình tự này thể hiện HCDR1-B12L

<400> 6

Gly Tyr Asp Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn

1 5 10

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(10)

<223> Trình tự này thể hiện HCDR1-R17L/R17

<400> 7

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Tyr Ile Asn

1 5 10

<210> 8

<211> 17

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(17)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR2-B12L/R17L/R17/CI-C7

<400> 8

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

Gly

<210> 9
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(6)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR3-B12L

<400> 9

Glu	Gly	Ile	Thr	Val	Tyr
1				5	

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(6)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR3-R17L/R17

<400> 10

Glu	Gly	Thr	Thr	Val	Tyr
1				5	

<210> 11
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(112)

<223> Trình tự này thể hiện LCVR-B12L/R17L/hE8L

<400> 11

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 12

<211> 115

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(115)

<223> Trình tự này thể hiện HCVR-B12L

<400> 12

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

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

23481

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

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(115)
<223> Trình tự này thể hiện HCVR-R17L

<400> 13

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 14
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(219)
 <223> Trình tự này thể hiện LC-B12L/R17L

<400> 14

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 15
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(444)
<223> Trình tự này thể hiện HC-B12L

<400> 15

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ile Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
100 105 110

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
				325					330					335	

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 16
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(444)
 <223> Trình tự này thể hiện HC-R17L

<400> 16

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Gly Thr Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

23481

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

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 17
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (336)
 <223> Trình tự này thể hiện LCVR ADN-B12L/R17L

<400> 17
 gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc
 60

atctcctgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcgcg gaaaaaccta tttgaattgg
 120

ctcctgcaga agccaggcca atctccacag ctcttaattt atgcggtgtc taaactggac
 180

tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc
 240

agcaggggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgcg tgcaaggtac acattaccca
 300

ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaa
 336

<210> 18
 <211> 345
 <212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(345)

<223> Trình tự này thể hiện HCVR ADN-B12L

<400> 18

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt
60

tcctgcaagg catctgggta cgacttcact agatactata taaactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaatcctg gaagcggtaa tactaagtac
180

aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc
300

atcacggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca
345

<210> 19

<211> 345

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(345)

<223> Trình tự này thể hiện HCVR ADN-R17L

<400> 19

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt
60

tcctgcaagg catctgggta caccttcact agatattata taaactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaatcctg gaagcggtaa tactaagtac
180

aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc
300

acaacgggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctca
345

<210> 20
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(112)
<223> Trình tự này thể hiện LCVR-mE8

<400> 20

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 21
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(115)
<223> Trình tự này thể hiện HCVR-mE8

<400> 21

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

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

Thr Arg Glu Gly Glu Thr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110
 Val Ser Ser
 115

<210> 22

<211> 219

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(219)

<223> Trình tự này thể hiện LC-mE8 và mE8c

<400> 22

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Leu Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro

50

55

60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Val Gln Gly
85 90 95

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
145 150 155 160

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
180 185 190

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
195 200 205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 439
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(439)
<223> Trình tự này thể hiện HC-mE8

<400> 23

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

23481

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

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

Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser
 145 150 155 160

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

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser
 180 185 190

Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys
 210 215 220

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

Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val
 245 250 255

Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp
 260 265 270

23481

Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe
275 280 285

Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp
290 295 300
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys
325 330 335

Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys
340 345 350

Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp
355 360 365

Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys
370 375 380

Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr
405 410 415

Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser
420 425 430

Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435

<210> 24
<211> 445
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(445)
<223> Trình tự này thể hiện HC-mE8c

<400> 24

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

23481

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

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

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

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

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

Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
 115 120 125

Val Cys Gly Asp Thr Thr Gly Ser Ser Val Thr Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

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

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

Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Thr Ser Ser Thr Trp Pro Ser
 180 185 190

Gln Ser Ile Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val
 195 200 205

Asp Lys Lys Ile Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro
 210 215 220

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile
 225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln
 260 265 270

Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln
275 280 285

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu
290 295 300

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro
340 345 350

Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr
355 360 365

Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys
370 375 380

Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val
405 410 415

Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn
420 425 430

His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 25

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1) .. (14)

<223> Trình tự này thể hiện pE3-16

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin
 <400> 25

Xaa Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10

<210> 26
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(14)
 <223> Trình tự này thể hiện E3-16

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 26

Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10

<210> 27
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(14)
 <223> Trình tự này thể hiện pEG4

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)

<223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 27

Xaa Gly Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

<210> 28

<211> 14

<212> PRT

<213> rattus rattus

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(14)

<223> Trình tự này thể hiện mpE3-16

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(1)

<223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 28

Xaa Phe Gly His Asp Ser Gly Phe Glu Val His His Gln Lys
1 5 10

<210> 29

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(14)

<223> Trình tự này thể hiện pEG6

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(1)

<223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 29

Xaa Phe Arg Gly Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys

1 5 10

<210> 30
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(14)
 <223> Trình tự này thể hiện pEG7

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 30

Xaa Phe Arg His Gly Ser Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10

<210> 31
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(112)
 <223> Trình tự này thể hiện LCVR-hE8-C6

<400> 31

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

23481

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 115
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(115)
<223> Trình tự này thể hiện HCVR-hE8-C6

<400> 32

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser

115

<210> 33
 <211> 219
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (219)
 <223> Trình tự này thể hiện LC-hE8-C6

<400> 33

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140

Tyr Pro Arg Gln Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175

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

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 34
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(444)
<223> Trình tự này thể hiện HC-hE8-C6

<400> 34

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
 130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 145 150 155 160

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 35
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (7)
 <223> Trình tự này thể hiện LCDR2-R17

<400> 35

Ala Val Ser Lys Leu Gly Ser
 1 5

<210> 36
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (112)
 <223> Trình tự này thể hiện LCVR-R17

<400> 36

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

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser

20

25

30

Arg Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

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

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 37

<211> 14

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(14)

<223> Trình tự này thể hiện pEG8

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(1)

<223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)

<223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 37

Xaa Phe Arg His Asp Gly Gly Tyr Glu Val His His Gln Lys
 1 5 10

<210> 38

<211> 219

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1) .. (219)

<223> Trình tự này thể hiện LC-R17

<400> 38

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

Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser
			20					25					30		

Arg	Gly	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			

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

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

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

Thr	His	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu
		115					120					125			

Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe
	130					135					140				

Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln
145					150					155					160

Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser
				165					170					175	

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

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

Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

210

215

<210> 39
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(14)
 <223> Trình tự này thể hiện pEF10

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa tại vị trí 1 = axit pyroglutamic

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Lys tại vị trí 14 được biến đổi bằng biotin

<400> 39

Xaa	Phe	Arg	His	Asp	Ser	Gly	Phe	Glu	Val	His	His	Gln	Lys
1				5					10				

<210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(10)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR1-hE8L/CI-C7

<400> 40

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Tyr	Tyr	Ile	Asn
1				5				10	

<210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(6)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR3-hE8L

<400> 41

Glu Gly Glu Thr Val Tyr
 1 5

<210> 42
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(115)
 <223> Trình tự này thể hiện HCVR-hE8L

<400> 42

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

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

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

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

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

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

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

Val Ser Ser
 115

<210> 43

<211> 1332
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Sản phẩm thiết kế tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (1332)
 <223> Trình tự này thể hiện HC ADN-R17L

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (1332)
 <223> Trình tự này thể hiện HC ADN-R17L

<400> 43
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt
 60

tcctgcaagg catctggtta caccttcact agatattata taaactgggt gcgacaggcc
 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaatacctg gaagcggtaa tactaagtac
 180

aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc
 300

acaacggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc
 360

ccatcggtct tcccgttagc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg
 420

ggctgcctgg tcaaggacta ctccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc
 480

ctgaccagcg gcgtgcacac ctccccggct gtcctacagt cctcaggact ctactcctc
 540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttggggcacc agacctacat ctgcaacgtg
 600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaata ttgtgacaaa
 660

actcacacat gccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc
 720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg
 780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcggtg
 840

gagggtgcata atgccaagac aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg
900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag
960

gtctccaaca aagccctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag
1080

gtcagcctga cctgcctggg caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag
1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc
1200

tccttcttcc tctatagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc
1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc
1320

ctgtctccgg gt
1332

<210> 44
<211> 444
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(444)
<223> Trình tự này thể hiện HC-hE8L

<400> 44

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

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

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

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

Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

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

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440

<210> 45
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
<222> (1)..(16)
<223> Trình tự này thể hiện LCDR1-CI-C7

<400> 45

Lys Ser Thr Arg Ser Leu Leu Tyr Ser Arg Ser Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (6)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR3-CI-C7

<400> 46

Glu Gly Val Thr Val Tyr
 1 5

<210> 47
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1) .. (112)
 <223> Trình tự này thể hiện LCVR-CI-C7

<400> 47

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Thr Arg Ser Leu Leu Tyr Ser
 20 25 30

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

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Val Ser Lys Leu Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60

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

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

Thr His Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 48
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(115)

<223> Trình tự này thể hiện HCVR-CI-C7

<400> 48

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

Val Ser Ser
115

<210> 49

<211> 219

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1)..(219)

<223> Trình tự này thể hiện LC-CI-C7

<400> 49

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

23481

1		5		10		15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys
		20				25	
Arg	Ser	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp
		35				40	
Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Ala	Val
		50				55	
Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser
				70			
Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe
				85			
Thr	His	Tyr	Pro	Phe	Thr	Phe	Gly
			100				
Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val
		115					
Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser
		130				135	
Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln
					150		
Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val
				165			
Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu
			180				
Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu
						200	
Pro	Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg
						215	

<210> 50
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<220>

<221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP

<222> (1) .. (444)

<223> Trình tự này thể hiện HC-CI-C7

<400> 50

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

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

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

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

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

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

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

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

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

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

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 385 390 395 400

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440

<210> 51
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(16)
 <223> Trình tự này thể hiện LCDR1 liên ứng

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (3)..(3)
 <223> X tại vị trí 3 = S hoặc T

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (4)..(4)
 <223> X tại vị trí 4 = Q hoặc R

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (11)..(11)
 <223> X tại vị trí 11 = G hoặc S

<400> 51

Lys	Ser	Xaa	Xaa	Ser	Leu	Leu	Tyr	Ser	Arg	Xaa	Lys	Thr	Tyr	Leu	Asn
1				5					10					15	

<210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(7)
 <223> Trình tự này thể hiện LCDR2 liên ứng

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (6)..(6)
 <223> X tại vị trí 6 = D hoặc G

<400> 52

Ala	Val	Ser	Lys	Leu	Xaa	Ser
1				5		

<210> 53

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

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(10)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR1 liên ứng

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (3)..(3)
 <223> X tại vị trí 3 = D hoặc T

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (6)..(6)
 <223> X tại vị trí 6 = R hoặc D

<400> 53

Gly	Tyr	Xaa	Phe	Thr	Xaa	Tyr	Tyr	Ile	Asn
1				5					10

<210> 54
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(6)
 <223> Trình tự này thể hiện HCDR3 liên ứng

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (3)..(3)
 <223> X tại vị trí 3 = I, T, E hoặc V

<400> 54

Glu	Gly	Xaa	Thr	Val	Tyr
1			5		

<210> 55
 <211> 657
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(657)
 <223> Trình tự này thể hiện LC ADN-B12L/R17L

 <220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(657)
 <223> Trình tự này thể hiện LC ADN-B12L/R17L

 <400> 55
 gatattgtga tgactcagac tccactctcc ctgtccgtca cccctggaca gccggcctcc
 60

 atctcctgca agtcaagtca gagcctctta tatagtcgcg gaaaaaccta tttgaattgg
 120

 ctccctgcaga agccaggcca atctccacag ctccctaattt atgcggtgtc taaactggac
 180

 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca cagatttcac actgaaaatc
 240

 agcaggggtgg aggccgaaga tgttgggggtt tattactgcg tgcaaggtag acattaccca
 300

 ttcacgtttg gccaaaggac caagctggag atcaaacgaa ctgtggctgc accatctgtc
 360

 ttcattcttcc cgccattctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
 420

 ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
 480

 tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
 540

 agcagcacc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcttgcgaa
 600

 gtcacccatc agggcctgag ctgcgccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgc
 657

<210> 56
 <211> 1332
 <212> ADN
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Tổng hợp

<220>
 <221> ĐẶC ĐIỂM HỖN HỢP
 <222> (1)..(1332)
 <223> Trình tự này thể hiện HC ADN-B12L

<400> 56

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc agtgaaggtt
60

tcttgcaagg catctggtta cgacttcact agatactata taaactgggt gcgacaggcc
120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attaatcctg gaagcggtaa tactaagtac
180

aatgagaaat tcaagggcag agtcaccatt accgcggacg aatccacgag cacagcctac
240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagaaggc
300

atcacggtct actggggcca agggaccacg gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc
360

ccatcggtct tcccgctagc accctcctcc aagagcacct ctggggggcac agcggccctg
420

ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc
480

ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct gtcctacagt cctcaggact ctactcctc
540

agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg
600

aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac aagaaagttg agcccaaate ttgtgacaaa
660

actcacacat gcccaccgtg cccagcacct gaactcctgg ggggaccgtc agtcttcctc
720

ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacatgcgtg
780

gtggtggacg tgagccacga agaccctgag gtcaagttca actggtacgt ggacggcgtg
840

gaggtgcata atgccaaagc aaagccgcgg gaggagcagt acaacagcac gtaccgtgtg
900

gtcagcgtcc tcaccgtcct gcaccaggac tggctgaatg gcaaggagta caagtgcaag
960

gtctccaaca aagccctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaagc caaagggcag
1020

ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatcccggg acgagctgac caagaaccag
1080

gtcagcctga cctgcctggc caaaggcttc tatcccagcg acatcgccgt ggagtgggag
1140

agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacgcccc ccgtgctgga ctccgacggc
1200

23481

tcctttcttcc tctatagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc
1260

ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc
1320

ctgtctccgg gt
1332