(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) **1-0024632**

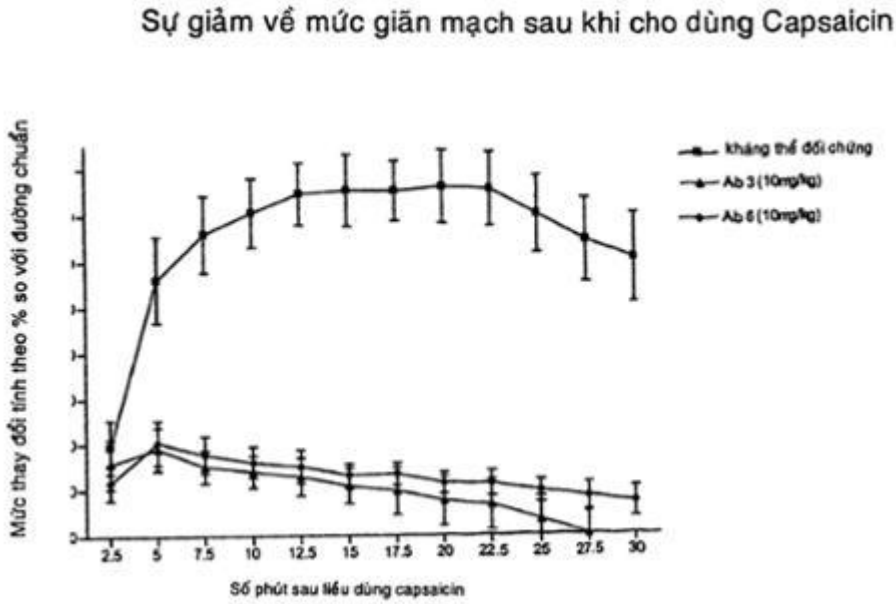
(51)[7] **C07K 16/28**; C12N 15/13; A61K 39/395; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2013-04037
(22) 21/05/2012
(86) PCT/US2012/038844 21/05/2012
(87) WO2012/162243 29/11/2012
(30) 61/488,660 20/05/2011 US
(45) 27/07/2020 388
(43) 25/06/2014 315A
(73) ALDERBIO HOLDINGS LLC (US)
101 Convention Center Dr., Ste. 850 Las Vegas, Nevada 89109 (US)
(72) KOVACEVICH, Brian Robert (US); GARCIA-MARTINEZ, Leon F (US); OLSON, Katie (US); DUTZAR, Benjamin H. (US); BILLGREN, Jens J. (US); LATHAM, John A. (US); MITCHELL, Danielle M. (US); MCNEILL, Patricia Dianne (US); JANSON, Nicole M. (US); LOOMIS, Maria-Cristina (US).
(74) Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG PEPTIT LIÊN QUAN ĐẾN GEN CANXITONIN (CGRP) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các kháng thể và các đoạn của chúng có tính liên kết đặc hiệu đối với CGRP. Một phương án khác của sáng chế này liên quan đến các kháng thể được mô tả ở đây, và các đoạn liên kết của chúng, bao gồm các trình tự của các polypeptit V_H, V_L và polypeptit CDR được mô tả ở đây, và polynucleotit mã hóa chúng. Sáng chế còn dự liệu thể tiếp hợp của các kháng thể kháng CGRP và các đoạn liên kết của chúng được tiếp hợp với một hoặc nhiều phần chức năng hoặc phần có thể phát hiện được. Sáng chế còn dự liệu phương pháp tạo các kháng thể kháng CGRP đã nêu và các đoạn liên kết của chúng. Các phương án của sáng chế còn đề cập đến cách sử dụng các kháng thể kháng CGRP, và các đoạn liên kết của chúng, cho việc chẩn đoán, đánh giá và điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các kháng thể và các đoạn của chúng (trong đó có đoạn Fab) có tính liên kết đặc hiệu với peptit liên quan đến gen canxitonin của người (sau đây được gọi là "CGRP"). Sáng chế còn liên quan đến các phương pháp sàng lọc để tìm các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP, và các phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP bằng cách cho dùng các kháng thể đã nêu hoặc các đoạn của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Peptit liên quan đến gen canxitonin (CGRP) được sản xuất ở dạng neuropeptit đa chức năng có độ dài là 37 axit amin. Hai dạng CGRP, là dạng CGRP-alpha và dạng CGRP-beta, tồn tại ở người và có các hoạt tính tương tự. CGRP-alpha và CGRP-beta khác biệt bởi ba axit amin ở người, và được dẫn xuất từ các gen khác nhau. Họ peptit CGRP bao gồm amylin, adrenomedulin và canxitonin, mặc dù mỗi loại có các thụ thể và hoạt tính sinh học riêng biệt. Doods, H., *Curr. Op. Invest. Drugs*, 2(9):1261-68 (2001).

CGRP được giải phóng từ nhiều mô khác nhau như dây thần kinh sinh ba, khi được hoạt hóa thì giải phóng các neuropeptit trong màng não, gây ra viêm xuất phát từ thần kinh được đặc trưng bởi tình trạng giãn mạch máu, rò rỉ mạch máu và thoái biến tế bào mast. Durham, P.L., *New Eng. J. Med.*, 350 (11):1073-75 (2004). Tác dụng sinh học của CGRP được tác động thông qua thụ thể CGRP (CGRP-R), thụ thể này bao gồm hợp phần xuyên màng bảy lần, cùng với protein màng gắn liền với thụ thể (RAMP). CGRP-R còn cần đến hoạt tính của protein hợp phần thụ thể (RCP), chất này là thiết yếu cho quá trình liên hợp hữu hiệu vào adenylat xyclaza thông qua protein G và quá trình sản xuất cAMP. Doods, H., *Curr. Op. Invest. Drugs*, 2(9):1261-68 (2001).

Bệnh đau nửa đầu là rối loạn mạch-thần kinh ảnh hưởng đến xấp xỉ 10% dân số trưởng thành ở Hoa Kỳ, và thường đi kèm với những cơn đau đầu dữ dội. Xấp xỉ 20-30% người mắc bệnh đau nửa đầu trải qua tiền triệu, bao gồm hiện tượng thần kinh

khu trú mà xuất hiện trước và/hoặc đi kèm sự biến này. CGRP được cho là đóng một vai trò nổi trội trong sự phát triển của bệnh đau nửa đầu. Ví dụ, nồng độ trong huyết tương của CGRP được nhận diện là tăng cao trong máu tĩnh mạch cảnh trong suốt giai đoạn đau đầu của bệnh đau nửa đầu, trừ các neuropeptit khác ra. Ngoài ra, theo Arulmozhi và cộng sự, đặc điểm dưới đây đã được nhận diện ở người mắc bệnh đau nửa đầu: (1) sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ CGRP trong huyết tương và bệnh đau nửa đầu; (2) việc tiêm truyền CGRP đã gây ra chứng đau đầu giống bệnh đau nửa đầu; (3) các mức CGRP đường chuẩn tăng cao; và (4) những thay đổi về mức CGRP trong huyết tương trong suốt các cơn đau nửa đầu tương quan chặt chẽ với cường độ đau đầu. Arulmozhi, D.K., *et al.*, Vas. Pharma., 43: 176-187 (2005).

Một phương pháp điều trị hữu hiệu dành cho bệnh đau nửa đầu là phương pháp cho dùng các triptan, đây là họ gồm các loại thuốc trên cơ sở tryptamin, trong đó có sumatriptan và rizatriptan. Các thành viên của họ này có ái lực đối với nhiều thụ thể serotonin, trong đó có 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, và 5-HT_{1F}. Các thành viên của họ thuốc này làm co mạch máu não một cách chọn lọc, nhưng cũng gây ra hiệu ứng co mạch đối với mạch vành. Durham, P.L., *New Eng. J. Med.*, 350 (11):1073-75 (2004). Có nguy cơ trên lý thuyết là co cứng mạch vành ở các bệnh nhân có bệnh tim đã hình thành ổn định sau khi dùng thuốc, và những sự biến tim sau khi dùng triptan hiếm khi có thể xảy ra. Ghi nhận chống chỉ định đối với các bệnh nhân mắc bệnh mạch vành.

Tương tự, thường có thể giải quyết tình trạng đau thông qua việc cho dùng các loại thuốc mê hoặc thuốc chống viêm không steroit (NSAID) cụ thể. Tuy nhiên, việc dùng các phương pháp điều trị này có thể phải trả giá bằng những hậu quả tiêu cực nhất định. NSAID có khả năng gây suy thận, chảy máu đường ruột và rối loạn chức năng gan. Các loại thuốc mê có khả năng gây buồn nôn, nôn, suy giảm chức năng tâm thần và nghiện. Do đó, việc nhận diện ra các phương pháp điều trị thay thế khác dùng cho tình trạng đau để tránh hậu quả nhất định trong số các hậu quả tiêu cực này là được mong muốn.

CGRP được cho là đóng một vai trò trong nhiều bệnh và rối loạn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau nửa đầu, đau đầu và tình trạng đau nói chung.

Ví dụ, CGRP được ghi nhận là có thể có tương quan với hoặc thậm chí đóng vai trò là nguyên nhân trong chứng bàng quang quá hoạt động. Bằng chứng là CGRP có thể có tương quan với tình trạng bàng quang quá hoạt động bao gồm đặc điểm là CGRP có mặt trong đường tiết niệu, DRG và tủy sống - (Wharton et al., 1986 Neurosci (3):727) và đồng thời là các dây thần kinh hướng tâm C là quan trọng đối với việc truyền xung liên can đến hoạt động đi tiểu tới tủy sống (Yoshida et al., 2011 J Pharmacol Sci (112):128). Ngoài ra, đã được ghi nhận là việc cho dùng vào bàng quang chất Botox ức chế CGRP và làm giảm một cách đáng kể khoảng thời gian xen kẽ giữa các lần co ở mô hình đau bàng quang do axit axetic gây ra (Chuang et al., 2004 J Urol (172):1529; Chuang et al., 2009 J Urol (182):786)

Bằng chứng CGRP có thể đóng vai trò nguyên nhân trong tình trạng này là Đơn yêu cầu cấp patent được công bố gần đây chứa dữ liệu được cho là có nêu rằng kháng thể kháng CGRP được bộc lộ trong tài liệu đó đã làm giảm số lượng các cơn co thắt bàng quang trong mô hình bàng quang hoạt động quá mức –(Pfizer WO 2011/024113).

Do sự liên can đã được nhận biết của CGRP với các rối loạn này và các rối loạn khác, trong lĩnh vực này, vẫn còn có nhu cầu về chế phẩm và phương pháp hữu ích cho việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP, trong khi tránh các tác dụng phụ bất lợi. Trong lĩnh vực này, vẫn còn có nhu cầu về chế phẩm hoặc phương pháp có tác dụng làm giảm hoặc ức chế các bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP, như đau nửa đầu, đau đầu, chứng bàng quang quá hoạt động và tình trạng đau nói chung.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các kháng thể đặc hiệu và các đoạn của chúng có liên kết đặc hiệu đối với CGRP, cụ thể là các kháng thể có tính đặc hiệu epitop, ái lực hoặc ái tính cao và/hoặc các thuộc tính chức năng mong muốn. Một phương án khác của sáng chế này liên quan đến các kháng thể được mô tả ở đây, bao gồm các trình tự của các polypeptit V_H, V_L và polypeptit CDR được mô tả ở đây, và các polynucleotit mã hóa chúng. Một phương án ưu tiên của sáng chế đề xuất kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được nhân tính hóa và các đoạn của chúng (trong đó có đoạn Fab) có khả năng liên

kết vào CGRP và/hoặc ức chế các hoạt tính sinh học do sự liên kết của CGRP vào thụ thể CGRP ("CGRP-R") gây ra.

Theo một phương án ưu tiên khác của sáng chế, các kháng thể có độ dài đầy đủ và các đoạn Fab của chúng được dự liệu là có tác dụng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha, CGRP-beta và CGRP chuột thúc đẩy. Theo một phương án ưu tiên khác nữa của sáng chế, các kháng thể có độ dài đầy đủ và các đoạn Fab của chúng được dự liệu là có tác dụng làm giảm tình trạng giãn mạch máu ở đối tượng tiếp nhận sau khi dùng thuốc.

Theo một phương án khác của sáng chế, kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được nhân tính hóa và các đoạn của chúng (trong đó có đoạn Fab) có khả năng liên kết vào CGRP thì hữu ích trong các phương pháp hướng đến việc làm giảm, điều trị, hoặc phòng ngừa bệnh đau nửa đầu (có hoặc không có tiền triệu), bệnh ung thư hoặc khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự tăng trưởng của khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự sống sót khối u, sụt cân, đau, đau nửa đầu liệt nửa người, đau đầu từng đợt, đau thần kinh migren, đau đầu mãn tính, đau đầu do căng thẳng, đau đầu thông thường, nóng bừng, đau nửa đầu kịch phát mãn tính, đau đầu thứ phát do một vấn đề tiềm ẩn về cấu trúc trong đầu hoặc cổ, đau thần kinh sọ, đau đầu do xoang (như, ví dụ, gắn liền với viêm xoang), và bệnh đau nửa đầu hoặc đau đầu do dị ứng gây ra. Các kháng thể và các đoạn kháng thể của sáng chế đặc biệt có công dụng trong việc điều trị, phòng ngừa, giảm nhẹ, kiểm soát hoặc làm giảm nguy cơ của một hoặc nhiều tình trạng hoặc bệnh dưới đây: chứng bàng quang quá hoạt động và các tình trạng tiết niệu khác trong đó có lây nhiễm bàng quang, đau; đau mãn tính; viêm xuất phát từ thần kinh và đau do viêm; đau bệnh thần kinh; đau mắt; đau răng; đau sau phẫu thuật, đau liên quan đến chấn thương, đau liên quan đến bỏng, bệnh đái tháo đường; bệnh đái tháo đường không phụ thuộc insulin và các rối loạn tự miễn dịch gây viêm khác, rối loạn mạch máu; viêm; viêm khớp; phản ứng quá mức của phế quản, hen suyễn; sốc; nhiễm khuẩn; hội chứng do cai thuốc phiện; dung nạp morphin; bốc hỏa ở nam giới và nữ giới; viêm da dị ứng; bệnh vảy nến; viêm não; chấn thương não; động kinh; các bệnh thoái hóa thần kinh; các bệnh về da trong đó có bệnh ngứa, mẫn đỏ da do thần kinh, da nổi màu hồng và ban đỏ; bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, viêm bàng quang; đau bụng kinh, và các tình trạng khác mà có thể điều trị

được hoặc phòng ngừa được hoặc các triệu chứng được giảm nhẹ bằng hiện tượng đối kháng của các thụ thể CGRP. Điều đặc biệt quan trọng là việc điều trị khẩn cấp hoặc điều trị dự phòng bệnh đau đầu, trong đó có bệnh đau nửa đầu và đau đầu từng đợt, và các tình trạng liên quan đến bệnh đau khác cũng như chứng bàng quang quá hoạt động.

Theo một phương án khác của sáng chế, tốt hơn, nếu kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được nhân tính hóa và các đoạn của chúng (trong đó có đoạn Fab) có khả năng liên kết vào CGRP hữu ích trong các phương pháp hướng đến việc làm giảm, điều trị, hoặc phòng ngừa chứng trào ngược dạ dày-thực quản, và đau nội tạng gắn liền với chứng trào ngược dạ dày-thực quản, khó tiêu, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm ruột hồi, viêm loét ruột kết, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, chu kỳ kinh, đau đẻ, mãn kinh, viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm tụy.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể này và các phiên bản được nhân tính hóa có thể được dẫn xuất từ các tế bào miễn dịch của thỏ (các bạch huyết bào B) và có thể được chọn trên cơ sở tính tương đồng (tính đồng nhất trình tự) của chúng với các trình tự dòng tế bào mầm của người. Các kháng thể này có thể cần đến sự cải biến trình tự tối thiểu hoặc không cần đến sự các cải biến trình tự, nhờ đó tạo thuận lợi cho việc giữ lại các thuộc tính chức năng sau khi nhân tính hóa. Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất các đoạn từ các kháng thể kháng CGRP bao gồm các polypeptit V_H, V_L và polypeptit CDR, ví dụ, được dẫn xuất từ các tế bào miễn dịch của thỏ và các polynucleotit mã hóa các kháng thể này, cũng như cách sử dụng các đoạn kháng thể này và các polynucleotit mã hóa chúng trong việc tạo ra các kháng thể mới và chế phẩm polypeptit có khả năng liên kết vào CGRP và/hoặc phức hệ CGRP/CGRP-R.

Sáng chế còn dự liệu các thể tiếp hợp của các kháng thể kháng CGRP và các đoạn liên kết của chúng được tiếp hợp với một hoặc nhiều phần chức năng hoặc phần có thể phát hiện được. Sáng chế còn dự liệu phương pháp tạo kháng thể kháng CGRP hoặc kháng thể phức hợp kháng CGRP/CGRP-R được nhân tính hóa hoặc thể khảm đã nêu và các đoạn liên kết của chúng. Theo một phương án, các đoạn liên kết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đoạn Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, SMIP (small

molecule immunopharmaceutical- dược chất miễn dịch phân tử nhỏ), kháng thể lạc đà, kháng thể nano và IgNAR.

Các phương án của sáng chế đề cập đến cách sử dụng các kháng thể kháng CGRP và các đoạn liên kết của chúng cho việc chẩn đoán, đánh giá và điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP hoặc dạng biểu hiện sai lạc của nó. Sáng chế còn dự liệu cách sử dụng các đoạn của kháng thể kháng CGRP cho việc chẩn đoán, đánh giá và điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP hoặc dạng biểu hiện sai lạc của nó. Các phương án khác của sáng chế liên quan đến việc sản xuất các kháng thể kháng CGRP hoặc các đoạn của chúng ở các tế bào chủ tái tổ hợp, ví dụ, các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc HEK 293, hoặc các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab1.

Fig.2 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab2.

Fig.3 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab3.

Fig.4 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab4.

Fig.5 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab5.

Fig.6 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab6.

Fig.7 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab7.

Fig.8 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab8.

Fig.9 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab9.

Fig.10 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab10.

Fig.11 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab11.

Fig.12 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab12.

Fig.13 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab13.

Fig.14 thể hiện các trình tự polynucleotit và polypeptit tương ứng với kháng thể có độ dài đầy đủ Ab14.

Fig.15 thể hiện dữ liệu liên kết CGRP-alpha qua ELISA thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây của các kháng thể Ab1, Ab2, Ab3 và Ab4.

Fig.16 thể hiện dữ liệu liên kết CGRP-alpha qua ELISA thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây của các kháng thể Ab5, Ab6, Ab7 và Ab8.

Fig.17 thể hiện dữ liệu liên kết CGRP-alpha qua ELISA thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây của các kháng thể Ab9, Ab10 và Ab14.

Fig.18 thể hiện dữ liệu liên kết CGRP-alpha qua ELISA thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây của các kháng thể Ab11, Ab12 và Ab13.

Fig.19 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi các kháng thể Ab1, Ab2, và Ab4, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.20 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi kháng thể Ab3, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.21 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi các kháng thể Ab5 và Ab6, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.22 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi các kháng thể Ab7, Ab8, Ab9, và Ab10, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.23 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi các kháng thể Ab11, Ab12, và Ab13, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.24 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-alpha thúc đẩy bởi kháng thể Ab14, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.25 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-beta thúc đẩy bởi các kháng thể Ab1, Ab2, và Ab3, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.26 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-beta thúc đẩy bởi các kháng thể Ab4, Ab5, và Ab6, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.27 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-beta thúc đẩy bởi các kháng thể Ab7 và Ab8, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.28 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-beta thúc đẩy bởi các kháng thể Ab9, Ab10, và Ab14, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.29 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP-beta thúc đẩy bởi các kháng thể Ab11, Ab12, và Ab13, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.30 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi các kháng thể Ab1, Ab2, Ab4, và Ab5, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.31 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi các kháng thể Ab3 và Ab6, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.32 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi các kháng thể Ab7 và Ab8, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.33 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi kháng thể Ab9, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.34 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi kháng thể Ab10, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.35 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi các kháng thể Ab11 và Ab12, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.36 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi kháng thể Ab13, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.37 thể hiện tình trạng ức chế quá trình sản xuất cAMP do CGRP chuột thúc đẩy bởi kháng thể Ab14, thu được sau quy trình trong ví dụ 1 dưới đây.

Fig.38 thể hiện tình trạng ức chế quá trình liên kết CGRP được đánh dấu phóng xạ vào CGRP-R bởi các kháng thể Ab1-Ab13, thu được sau quy trình trong ví dụ 6 dưới đây.

Fig.39 thể hiện mức giảm về tình trạng giãn mạch thu được bằng cách cho dùng các kháng thể Ab3 và Ab6 sau khi cho dùng capsaixin ở mô hình chuột, so với một kháng thể đối chứng, thu được sau quy trình trong ví dụ 7 dưới đây.

Fig.40 thể hiện mức giảm về tình trạng giãn mạch thu được bằng cách cho dùng kháng thể Ab6 ở các nồng độ khác nhau sau khi cho dùng capsaixin ở mô hình chuột, so với một kháng thể đối chứng, thu được sau quy trình trong ví dụ 7 dưới đây.

Fig.41A-C biểu thị tác dụng có lợi của Ab3 đối với dung tích bàng quang trong suốt quá trình tiêm truyền dung dịch muối. Các con vật được cho dùng Ab3 hoặc kháng thể đối chứng âm, sau đó, được theo dõi trong suốt quá trình tiêm truyền dung dịch muối vào bàng quang. ICI (bảng biểu đồ A) đã tăng lên và MF (bảng biểu đồ B) đã giảm xuống, chứng tỏ dung tích bàng quang tăng. Những chênh lệch về AM (bảng biểu đồ C) là nằm trong phạm vi độ lệch chuẩn và không có ý nghĩa về mặt thống kê. Dấu hoa thị biểu đạt mức cải thiện có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$, kiểm nghiệm t không theo cặp của Student, so sánh với Ab đối chứng âm). Ghi chú: cột bôi đen: được điều trị bằng Ab3 (10mg/kg); các cột để trống: kháng thể đối chứng âm (10mg/kg). Các cột sai số biểu đạt độ lệch chuẩn. Các từ viết tắt: ICI: Khoảng thời gian giãn cách giữa các lần co; MF: Tần suất đi tiểu; AM: Độ lớn của mức đi tiểu.

Fig.42 biểu thị tác dụng của Ab2 ở mô hình của chứng đau do bệnh thần kinh. Dị cảm đau cơ học là do phương pháp phẫu thuật của bác sĩ Chung gây ra (buộc dây thần kinh

tủy sống L5/L6), và độ nhạy cảm được đem so sánh giữa các con vật được điều trị bằng Ab2 (cột có sọc chéo) và các con vật đối chứng (cột bôi đen). Các trị số cao hơn biểu đạt độ nhạy cảm thấp hơn. Độ nhạy cảm trung bình thì tương tự nhau vào ngày 13 (trước khi cho dùng Ab2) nhưng được cải thiện vào ngày 14 và 17. Các cột sai số biểu đạt sai số chuẩn của giá trị trung bình.

Fig.43 biểu thị tác dụng giảm đau của Ab2 và morphin. Tính nhạy cảm đau được đánh giá bằng thời gian rụt đuôi (trục y, giây) đối với các con vật được cho dùng morphin (hình vuông để trống), Ab2 (10mg/kg, hình tam giác được bôi đen), hoặc chất dẫn (đối chứng âm, hình tròn để trống). Các con vật đã phát triển tình trạng dung nạp morphin và thể hiện thời gian rụt đuôi tương tự với các con vật đối chứng vào ngày 4. Ngược lại, các con vật được điều trị bằng Ab2 đã thể hiện tình trạng cải thiện kéo dài về thời gian rụt đuôi trong suốt thời gian thử nghiệm (đến ngày 7). Sự cải thiện ở các con vật được điều trị bằng Ab2 thì có ý nghĩa về mặt thống kê ($p<0,05$, ANOVA một chiều sau đó là kiểm nghiệm Dunnett, so sánh với chất dẫn, được biểu đạt bằng dấu hoa thị). Các cột sai số biểu đạt sai số chuẩn của giá trị trung bình.

Fig.44 biểu thị tác dụng giảm đau phụ thuộc liều lượng của Ab2. Vào ngày 0 (tiếp sau kiểm nghiệm thời gian rụt đuôi thứ nhất), các con chuột được cho dùng kháng thể Ab2 ở mức liều là 1mg/kg (hình vuông được bôi đen), 3mg/kg (tam giác ngược được bôi đen), hoặc 10mg/kg (tam giác xuôi được bôi đen), hoặc chất dẫn (hình tròn để trống) hoặc kháng thể đối chứng âm (hình vuông để trống). Thời gian rụt đuôi của các con chuột khi đáp ứng lại kích thích nhiệt gây đau được đánh giá hàng ngày (các mức thời gian cao hơn biểu đạt tính không nhạy cảm tương đối với tình trạng đau). Thời gian rụt đuôi đã được làm tăng theo phương thức phụ thuộc liều lượng bằng cách cho dùng Ab2. Dấu hoa thị biểu đạt các mức tăng có ý nghĩa về mặt thống kê về thời gian rụt đuôi ($p < 0,05$, ANOVA một chiều sau đó là kiểm nghiệm Dunnett, so sánh với chất dẫn). Các cột sai số biểu đạt sai số chuẩn của giá trị trung bình.

Fig.45 biểu thị tác dụng giảm đau của Ab2 kết hợp với morphin, và khi rút (ngừng) morphin sau khi khởi phát tình trạng dung nạp morphin. Vào ngày 0 (tiếp sau kiểm nghiệm thời gian rụt đuôi thứ nhất), các con chuột được cho dùng kháng thể Ab2 ở mức liều là 10mg/kg (hình vuông được bôi đen và hình tam giác được bôi đen) hoặc

chất dẫn (hình tròn để trống). Sau đó, các con chuột được cho dùng morphin hàng ngày vào các ngày từ 1 đến 10 (hình vuông được bôi đen) hoặc chỉ vào các ngày từ 1 đến 4 (hình tam giác được bôi đen). Ban đầu, thời gian rụt đuôi tăng mạnh ở chuột được điều trị bằng morphin, nhưng đã giảm vào các ngày kế tiếp, chứng tỏ tình trạng dung nạp morphin giảm. Tuy nhiên, với các con chuột bị rút morphin sau ngày 4, thời gian rụt đuôi tăng lên và vẫn ở mức tăng cao từ ngày 5 đến ngày 8. Các cột sai số biểu đạt sai số chuẩn của giá trị trung bình.

Fig.46 biểu thị tác dụng của Ab2 ở mô hình chuột của bệnh đau nội tạng. Đau nội tạng được định lượng bằng cách đo ngưỡng căng phồng ruột kết (các trị số cao hơn biểu đạt độ nhạy cảm thấp hơn) đối với các con vật nguyên sơ (cột để trống) hoặc các con vật được điều trị bằng TNBS để gây ra chứng quá mẫn ruột kết mãn tính mà được tiếp nhận hoặc kháng thể đối chứng âm (cột bôi đen) hoặc Ab2 (cột có sọc chéo). Chứng quá mẫn được giảm bớt 27% ở các con vật được điều trị bằng Ab2, và ngưỡng căng phồng được cải thiện một cách đáng kể bằng cách cho dùng Ab2 ($p < 0,05$, kiểm nghiệm t của Student, so sánh với TNBS + nhóm đối chứng âm). Các cột sai số biểu đạt sai số chuẩn của giá trị trung bình.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Cần phải hiểu rằng sáng chế này không chỉ giới hạn ở phương pháp, quy trình, dòng tế bào, loài động vật hoặc chi động vật cụ thể, và các chất phản ứng đã được mô tả, như vậy có thể thay đổi. Cũng cần phải hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây là chỉ vì mục đích mô tả các phương án cụ thể mà thôi, và không có ý hạn chế phạm vi của sáng chế, phạm vi này chỉ bị hạn chế bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Như được sử dụng ở đây các hình thức số ít "một", và "này" bao gồm những cái được đề cập ở số nhiều trừ khi văn cảnh nêu khác đi một cách rõ ràng. Vì vậy, ví dụ, sự đề cập đến "một tế bào" bao gồm nhiều tế bào như vậy và sự đề cập đến "protein này" bao gồm sự đề cập đến một hoặc nhiều protein và các dạng tương đương của chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, v.v.. Tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng một nghĩa với nghĩa thường được

hiểu bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về trừ khi rõ ràng được quy định khác.

Peptit liên quan đến gen canxitonin (CGRP): Như được sử dụng ở đây, CGRP bao hàm không chỉ trình tự axit amin của *Homo sapiens* CGRP-alpha và trình tự axit amin của *Homo sapiens* CGRP-beta sẵn có từ American Peptides (Sunnyvale CA) và Bachem (Torrance, CA) dưới đây:

CGRP-alpha: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH_2 (SEQ ID NO: 281), trong đó đầu cuối N của phenylalanin được amit hóa;

CGRP-beta: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNFVPTNVGSKAF-NH_2 (SEQ ID NO: 282), trong đó đầu cuối N của phenylalanin được amit hóa; nhưng đồng thời là các dạng được liên kết vào màng bất kỳ của các trình tự axit amin CGRP này, cũng như thể đột biến (mutien), biến thể tách vùng nội, dạng đồng đẳng, gen trực giao, gen đồng loài và các biến thể của trình tự này.

Loài nấm men có khả năng giao phối: Trong sáng chế này, theo phạm vi rộng, cụm từ này có ý bao hàm nấm men lưỡng bội hoặc nấm men tứ bội bất kỳ mà có thể được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy. Các loài nấm men như vậy có thể tồn tại dưới dạng đơn bội, lưỡng bội, hoặc đa bội khác. Các tế bào của một bội thể đã cho có thể, dưới những điều kiện thích hợp, tăng sinh trong số thế hệ vô hạn định dưới dạng đó. Các tế bào lưỡng bội cũng có thể tạo bào tử để tạo tế bào đơn bội. Kiểu giao phối liên tiếp có thể đem lại chủng tứ bội thông qua việc dung hợp hoặc giao phối thêm các chủng lưỡng bội. Sáng chế dự liệu cách sử dụng các tế bào nấm men đơn bội, cũng như các tế bào nấm men lưỡng bội hoặc đa bội khác được sản xuất, ví dụ, bằng cách cho giao phối hoặc dung hợp thể cầu chất (tế bào hầu như mất hết thành của nó).

Theo một phương án của sáng chế, nấm men có khả năng giao phối là thành viên của họ Saccharomycetaceae, họ này bao gồm các chi *Arxiozyma*; *Ascobotryozyma*; *Citeromyces*; *Debaryomyces*; *Dekkera*; *Eremothecium*; *Issatchenkia*; *Kazachstania*; *Kluyveromyces*; *Kodamaea*; *Lodderomyces*; *Pachysolen*; *Pichia*; *Saccharomyces*; *Saturnispora*; *Tetrapisispora*; *Torulaspora*; *Williopsis*; và *Zygosaccharomyces*. Các loại nấm men khác có tiềm năng hữu ích theo sáng chế bao gồm *Yarrowia*;

Rhodosporidium; *Candida*; *Hansenula*; *Filobasium*; *Sporidiobolus*; *Bullera*; *Leucosporidium* và *Filobasidella*.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, nấm men có khả năng giao phối là thành viên của chi *Pichia*. Theo một phương án ưu tiên khác nữa của sáng chế, nấm men có khả năng giao phối của chi *Pichia* là một trong số các loài dưới đây: *Pichia pastoris*, *Pichia methanolica*, và *Hansenula polymorpha* (*Pichia angusta*). Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, nấm men có khả năng giao phối của chi *Pichia* là loài *Pichia pastoris*.

Tế bào nấm men đơn bội: Tế bào có một bản sao của mỗi gen của bộ gen (nhiễm sắc thể) bình thường của nó.

Tế bào nấm men đa bội: Tế bào có nhiều hơn một bản sao của bộ gen (nhiễm sắc thể) bình thường của nó.

Tế bào nấm men lưỡng bội: Tế bào có hai bản sao (alen) về cơ bản là của mọi gen của bộ gen bình thường của nó, thường được tạo thành bằng quy trình dung hợp (cho giao phối) hai tế bào đơn bội.

Tế bào nấm men tứ bội: Tế bào có bốn bản sao (alen) về cơ bản là của mọi gen của bộ gen bình thường của nó, thường được tạo thành bằng quy trình dung hợp (cho giao phối) hai tế bào đơn bội. Các thể tứ bội có thể mang hai, ba, bốn hoặc nhiều kết cấu biểu hiện khác nhau hơn nữa. Có thể thu được các thể tứ bội như vậy ở *S. cerevisiae* bằng cách cho giao phối chọn lọc các thể lưỡng bội a/a và alpha/alpha đồng hợp tử dị tản và ở *Pichia* bằng kiểu giao phối liên tiếp các thể đơn bội để thu được các thể lưỡng bội khuyết dưỡng. Ví dụ, thể đơn bội [met his] có thể được cho giao phối với thể đơn bội [ade his] để thu được thể lưỡng bội [his]; và thể đơn bội [met arg] có thể được cho giao phối với thể đơn bội [ade arg] để thu được thể lưỡng bội [arg]; sau đó, thể lưỡng bội [his] x lưỡng bội [arg] để thu được thể nguyên dưỡng tứ bội. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được rằng phần đề cập đến lợi ích và cách sử dụng các tế bào lưỡng bội cũng có thể áp dụng cho tế bào tứ bội.

Sự giao phối của nấm men: quá trình mà nhờ đó hai tế bào nấm men đơn bội dung hợp một cách tự nhiên để tạo một tế bào nấm men lưỡng bội.

Giảm phân: quá trình mà nhờ đó tế bào nấm men lưỡng bội trải qua quá trình phân chia giảm nhiễm để tạo bốn sản phẩm bào tử đơn bội. Sau đó, mỗi bào tử có thể nẩy mầm và tạo dòng tế bào đơn bội tăng trưởng sinh dưỡng.

Gen đánh dấu có thể chọn lựa được: Gen đánh dấu có thể chọn lựa được là gen hoặc đoạn gen có tác dụng đem lại kiểu hình tăng trưởng (đặc điểm tăng trưởng thể chất) trên tế bào tiếp nhận gen đó như là, ví dụ thông qua sự kiện biến nạp. Gen đánh dấu có thể chọn lựa được cho phép tế bào đó sống sót và tăng trưởng trong môi trường tăng trưởng chọn lọc dưới các điều kiện mà trong đó các tế bào không tiếp nhận gen đánh dấu có thể chọn lựa được đó không thể tăng trưởng. Các gen đánh dấu có thể chọn lựa được thường rơi vào một vài loại, trong đó có các gen đánh dấu có thể chọn lựa được dương như gen có tác dụng đem lại cho tế bào khả năng kháng lại chất kháng sinh hoặc loại thuốc khác, nhiệt độ khi hai thể đột biến nhạy cảm với nhiệt độ ("ts") được lai chéo hoặc thể đột biến ts được biến nạp; các gen đánh dấu có thể chọn lựa được âm như gen sinh tổng hợp có tác dụng đem lại cho tế bào khả năng tăng trưởng trong môi trường không có một chất dinh dưỡng cụ thể cần thiết cho tất cả các tế bào không có gen sinh tổng hợp đó, hoặc gen sinh tổng hợp bị gây đột biến có tác dụng đem lại cho tế bào tình trạng không tăng trưởng được bởi các tế bào không có gen typ hoang dại; và các loại tương tự. Các gen đánh dấu thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; và các loại tương tự.

Vectơ biểu hiện: Các vectơ ADN này chứa các yếu tố có tác dụng tạo thuận lợi cho quá trình thao tác đối với sự biểu hiện của protein ngoại lai trong tế bào chủ đích. Thuận tiện là, việc thao tác các trình tự và sản xuất ADN cho quá trình biến nạp được thực hiện đầu tiên trên vật chủ vi khuẩn, ví dụ, *E. coli,* và thông thường các vectơ sẽ bao gồm các trình tự để tạo thuận lợi cho các quá trình thao tác như vậy, trong đó có điểm khởi đầu sao chép vi khuẩn và gen đánh dấu chọn lựa vi khuẩn thích hợp. Các gen đánh dấu chọn lựa mã hóa các protein cần thiết cho sự sống sót hoặc tăng trưởng của các tế bào chủ được biến nạp được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy chọn lọc. Các tế bào chủ không được biến nạp bằng vectơ chứa gen chọn lựa sẽ không sống sót trong môi trường nuôi cấy. Các gen chọn lựa tiêu biểu mã hóa protein có tác dụng (a) đem lại tính kháng đối với chất kháng sinh hoặc các độc tố khác, (b) bổ sung cho tình

trạng khuyết dưỡng, hoặc (c) cung cấp dưỡng chất quan trọng không sẵn có từ môi trường phức hợp. Các vectơ và phương pháp tiêu biểu dùng cho việc biến nạp nấm men được mô tả, ví dụ, trong công trình của Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: một quyển sổ tay khóa học của Cold Spring Harbor Laboratory. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Các vectơ biểu hiện sử dụng trong các phương pháp của sáng chế còn bao gồm các trình tự đặc hiệu của nấm men, trong đó có gen đánh dấu làm thuốc hoặc khuyết dưỡng có thể chọn lựa được dùng cho việc nhận diện các chủng nấm men đã được biến nạp. Các gen đánh dấu làm thuốc còn có thể được sử dụng để khuếch đại số bản sao của vectơ trong tế bào chủ nấm men.

Trình tự ghi mã polypeptit đang được quan tâm được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào các trình tự điều hòa quá trình phiên mã và dịch mã có tác dụng hỗ trợ cho quá trình biểu hiện polypeptit trong các tế bào nấm men. Các hợp phần vectơ này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều yếu tố dưới đây: yếu tố gen tăng cường, gen khởi đầu, và trình tự kết thúc phiên mã. Cũng có thể lấy cả các trình tự dùng cho quá trình tiết polypeptit, ví dụ, trình tự tín hiệu và các trình tự tương tự. Điểm khởi đầu sao chép nấm men là tùy ý, vì các vectơ biểu hiện thường được tích hợp vào hệ gen nấm men. Theo một phương án của sáng chế, polypeptit đang được quan tâm được dung hợp hoặc được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào các trình tự hỗ trợ quá trình tiết được tối ưu hóa của polypeptit từ tế bào nấm men lưỡng bội.

Các axit nucleic "được liên kết theo cách có thể chỉ huy" khi được đặt vào mối quan hệ chức năng với trình tự axit nucleic khác. Ví dụ, ADN của trình tự tín hiệu được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào ADN của polypeptit nếu nó được biểu hiện dưới dạng preprotein mà tham gia vào quá trình tiết polypeptit; gen khởi đầu hoặc gen tăng cường được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào trình tự ghi mã nếu nó ảnh hưởng đến quá trình phiên mã của trình tự. Nhìn chung, "được liên kết theo cách có thể chỉ huy" có nghĩa là các trình tự ADN được liên kết là tiếp cận, và, trong trường hợp trình tự dẫn đầu tiết, là tiếp cận và trong khung đọc. Tuy nhiên, các gen tăng cường không cần phải là tiếp cận. Quá trình liên kết được thực hiện bằng cách buộc ở các vị trí giới hạn thuận tiện hoặc theo cách khác thông qua phương pháp tái tổ

hợp/PCR quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Gateway^R Technology; Invitrogen, Carlsbad California). Nếu các vị trí như vậy không tồn tại, thì trình tự liên kết hoặc trình tự làm thích ứng oligonucleotit tổng hợp được sử dụng theo phương thức thực hành thông thường.

Các gen khởi đầu là các trình tự không được dịch mã nằm ở đầu nguồn (5') so với codon khởi đầu của gen cấu trúc (thường nằm trong khoảng từ 100 đến 1000 bp) có chức năng kiểm soát quá trình phiên mã và dịch mã của các trình tự axit nucleic cụ thể mà chúng được liên kết theo cách có thể chỉ huy vào đó. Các gen khởi đầu như vậy rơi vào một vài nhóm: gen khởi đầu có thể kích thích được, gen khởi đầu cơ định và gen khởi đầu có thể kìm hãm được (có chức năng làm tăng các mức phiên mã khi đáp ứng lại tình trạng vắng mặt của protein kìm hãm). Các gen khởi đầu có thể kích thích được có thể khởi đầu các mức phiên mã tăng cao từ ADN dưới sự kiểm soát của chúng khi đáp ứng lại một số thay đổi về điều kiện nuôi cấy, ví dụ, sự có mặt hoặc sự vắng mặt của chất dinh dưỡng hoặc sự thay đổi về nhiệt độ.

Đoạn gen khởi đầu nấm men cũng có thể đóng vai trò là vị trí cho quá trình tái tổ hợp tương đồng và tích hợp của vectơ biểu hiện vào cùng một vị trí trong hệ gen nấm men; theo cách khác, gen đánh dấu có thể chọn lựa được được sử dụng làm vị trí cho quá trình tái tổ hợp tương đồng. Quy trình biến nạp *Pichia* thì được mô tả trong công trình của Cregg *et al.* (1985) Mol. Cell. Biol. **5**:3376-3385.

Các ví dụ về gen khởi đầu thích hợp từ *Pichia* bao gồm gen khởi đầu AOX1 (Cregg *et al.* (1989) Mol. Cell. Biol. **9**:1316-1323); gen khởi đầu ICL1 (Menendez *et al.* (2003) Yeast **20**(13):1097-108); gen khởi đầu glyxeraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza (GAP) (Waterham *et al.* (1997) Gene **186** (1):37-44); và gen khởi đầu FLD1 (Shen *et al.* (1998) Gene **216**(1):93-102). Gen khởi đầu *GAP* là gen khởi đầu cơ định mạnh và gen khởi đầu AOX và gen khởi đầu FLD1 có thể kích thích được.

Các gen khởi đầu nấm men khác bao gồm ADH1, dehydrogenaza rượu II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk, và các gen khởi đầu thể khảm được dẫn xuất từ chúng. Ngoài ra, còn có thể sử dụng các gen khởi đầu không phải của nấm men trong sáng chế này như các gen khởi đầu của động vật có vú, côn trùng, thực vật, bò sát, động vật lưỡng cư, virut và chim. Thông thường hơn cả, gen khởi đầu bao gồm gen khởi đầu động vật có

vú (có tiềm năng nội sinh đối với gen được biểu hiện) hoặc bao gồm gen khởi đầu nấm men hoặc gen khởi đầu virut có tác dụng hỗ trợ cho quá trình phiên mã hiệu quả trong các hệ thống nấm men.

Các polypeptit đang được quan tâm có thể được tạo ra bằng phương pháp tái tổ hợp không chỉ một cách trực tiếp, mà còn ở dạng polypeptit dung hợp với polypeptit dị tương đồng, ví dụ, trình tự tín hiệu hoặc polypeptit khác có vị trí phân cắt đặc hiệu ở đầu cuối N của protein trưởng thành hoặc polypeptit trưởng thành. Nhìn chung, trình tự tín hiệu có thể là một hợp phần của vectơ, hoặc nó có thể là một phần của trình tự ghi mã polypeptit mà được chèn vào vectơ. Tốt hơn, nếu trình tự tín hiệu dị tương đồng được lựa chọn là trình tự mà được nhận biết và xử lý thông qua một trong các con đường tiêu chuẩn sẵn có trong tế bào chủ. Tín hiệu pre-pro yếu tố alpha của *S. cerevisiae* đã chứng tỏ là hữu hiệu trong việc tiết một loạt các protein tái tổ hợp từ *P. pastoris*. Các trình tự tín hiệu nấm men khác bao gồm trình tự tín hiệu yếu tố giao phối alpha, trình tự tín hiệu invertaza, và các trình tự tín hiệu được dẫn xuất từ các polypeptit nấm men được tiết khác. Ngoài ra, các trình tự peptit tín hiệu này có thể được thiết kế để hỗ trợ cho quá trình tiết được nâng cao trong hệ biểu hiện nấm men lưỡng bội. Các tín hiệu tiết khác đang được quan tâm còn bao gồm các trình tự tín hiệu của động vật có vú, những tín hiệu này có thể là dị tương đồng đối với protein được tiết, hoặc có thể là trình tự nguyên thể đối với protein được tiết. Các trình tự tín hiệu bao gồm trình tự pre-peptit, và trong một số trường hợp có thể bao gồm trình tự propeptit. Nhiều trình tự tín hiệu như vậy thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, trong đó có các trình tự tín hiệu được tìm thấy trên chuỗi globulin miễn dịch, ví dụ, trình tự preprotoxin K28, PHA-E, FACE, MCP-1 người, trình tự tín hiệu anbumin huyết thanh người, chuỗi nặng Ig người, chuỗi nhẹ Ig người và các trình tự tương tự. Ví dụ, xem Hashimoto *et. al.* Protein Eng 11(2) 75 (1998); và Kobayashi *et. al.* Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

Có thể làm tăng mức phiên mã bằng cách chèn trình tự hoạt hóa phiên mã vào vectơ. Các tác nhân hoạt hóa này là những yếu tố tác động cis của ADN, thường là từ 10 đến 300 bp, các tác nhân này tác động lên gen khởi đầu để làm tăng mức phiên mã của nó. Các gen tăng cường phiên mã là tương đối độc lập với hướng và vị trí, đã được tìm thấy ở 5' và 3' tính đến đơn vị phiên mã, trong phạm vi vùng nội, cũng như trong

chính phạm vi trình tự ghi mã. Gen tăng cường có thể được tách vùng nội vào vectơ biểu hiện ở một vị trí 5' hoặc 3' tính đến trình tự ghi mã, nhưng tốt hơn là, nếu nằm ở vị trí 5' tính từ gen khởi đầu.

Các vectơ biểu hiện được sử dụng trong các tế bào chủ nhân thực cũng có thể chứa các trình tự cần thiết cho việc kết thúc quá trình phiên mã và cho việc làm ổn định ARN thông tin. Các trình tự như vậy thì thường sẵn có từ 3' tính đến codon kết thúc dịch mã, trong các vùng không được dịch mã của các ADN hoặc ADN bổ trợ của sinh vật nhân thực hoặc virut. Các vùng này chứa các đoạn nucleotit được phiên mã dưới dạng các đoạn được polyadenyl hóa trong phần không được dịch mã của ARN thông tin.

Việc kiến tạo các vectơ thích hợp chứa một hoặc nhiều hợp phần được liệt kê trên đây sử dụng các kỹ thuật buộc tiêu chuẩn hoặc phương pháp tái tổ hợp/PCR. Các đoạn ADN hoặc plasmit đã được phân lập được phân cắt, hiệu chỉnh, và buộc lại dưới dạng mong muốn để tạo ra các plasmit cần thiết hoặc thông qua các phương pháp tái tổ hợp. Đối với phép phân tích để xác nhận các trình tự chính xác trong các plasmit được kiến tạo, thì các hỗn hợp buộc được sử dụng để biến nạp các tế bào chủ, và các thể biến nạp thành công được chọn theo khả năng kháng kháng sinh (ví dụ, ampixilin hoặc Zeoxin) khi thích hợp. Các plasmit từ thể biến nạp được điều chế, được phân tích bằng phương pháp tiêu hóa bằng endonucleaza giới hạn và/hoặc được giải trình tự.

Là phương pháp thay thế khác cho việc giới hạn và buộc các đoạn, các phương pháp tái tổ hợp trên cơ sở các vị trí att và enzym tái tổ hợp có thể được sử dụng để chèn trình tự ADN vào vectơ. Các phương pháp như vậy được, ví dụ, Landy (1989) mô tả trong Ann.Rev.Biochem. *58*:913-949; và đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp như vậy sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp ADN liên phân tử mà được tác động qua hỗn hợp gồm protein tái tổ hợp lambda và protein tái tổ hợp được mã hóa bởi *E.coli*. Hiện tượng tái tổ hợp xảy ra giữa các vị trí gắn (att) đặc hiệu trên các phân tử ADN tương tác. Để biết phần mô tả về các vị trí att, xem tài liệu của Weisberg và Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, trong *Lambda II*, Weisberg, biên tập (Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), trang 211-250. Các đoạn ADN giáp sườn vị trí tái tổ hợp được chuyển,

sao cho sau khi tái tổ hợp, các vị trí *att* là những trình tự lai bao gồm các trình tự do mỗi vectơ mẹ truyền lại. Quá trình tái tổ hợp có thể xảy ra giữa các ADN có dạng hình học tôpô bất kỳ.

Các vị trí *att* có thể được đưa vào trình tự đang được quan tâm bằng cách buộc trình tự đang được quan tâm vào vectơ thích hợp; tạo ra sản phẩm PCR chứa các vị trí *att* B thông qua việc sử dụng gen khởi đầu đặc hiệu; tạo ra thư viện ADN bổ trợ được vô tính hóa vào vectơ thích hợp chứa vị trí att; và các phương pháp tương tự.

Sự gấp cuộn, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ cấu trúc ba chiều của polypeptit và protein, trong đó các tương tác giữa các gốc axit amin đóng vai trò làm ổn định cấu trúc. Trong khi các tương tác không cộng hóa trị là quan trọng trong việc xác định cấu trúc, thông thường, protein đang được quan tâm sẽ có cầu liên kết disulfua cộng hóa trị nội phân tử và/hoặc liên phân tử được tạo thành bởi hai gốc xystein. Đối với các protein và polypeptit có trong tự nhiên hoặc các dẫn xuất và các biến thể của chúng, dạng gấp cuộn đúng đắn thường là dạng sắp xếp mà tạo ra hoạt tính sinh học tối ưu, và có thể được theo dõi một cách thuận tiện bằng các thử nghiệm về hoạt tính, ví dụ, liên kết phối tử, hoạt tính enzym, v.v.

Trong một số trường hợp, ví dụ, khi sản phẩm mong muốn có nguồn gốc tổng hợp, thì thử nghiệm trên cơ sở hoạt tính sinh học sẽ có ý nghĩa kém đi. Sự gấp cuộn đúng đắn của các phân tử như vậy có thể được xác định trên cơ sở của các thuộc tính vật lý, những cân nhắc về năng lượng, các nghiên cứu lập mô hình và các yếu tố tương tự.

Còn có thể cải biến vật chủ biểu hiện bằng cách đưa vào các trình tự mã hóa một hoặc nhiều enzym có tác dụng nâng cao quá trình gấp cuộn và quá trình hình thành cầu liên kết disulfua, tức là foldaza, chaperonin, v.v. Các trình tự như vậy có thể được biểu hiện theo kiểu có thể kích thích được hoặc cơ định trong tế bào chủ nấm men, bằng cách sử dụng các vectơ, gen đánh dấu, v.v. như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tốt hơn, nếu các trình tự, trong đó có các yếu tố điều hòa phiên mã đủ cho mẫu hình biểu hiện mong muốn, được tích hợp một cách ổn định vào hệ gen nấm men thông qua phương pháp nhắm đích.

Ví dụ, PDI nhân thực không chỉ là chất xúc tác hữu hiệu của quá trình oxy hóa xystein protein và quá trình isome hóa cầu liên kết disulfua, mà còn thể hiện hoạt tính chaperon. Quá trình đồng biểu hiện PDI có thể tạo thuận lợi cho việc sản xuất protein có hoạt tính có nhiều cầu liên kết disulfua. Cũng đang được quan tâm là sự biểu hiện của BIP (protein liên kết chuỗi nặng globulin miễn dịch); xyclophilin; và các chất tương tự. Theo một phương án của sáng chế, mỗi chủng trong các chủng mẹ đơn bội biểu hiện một enzym gấp cuộn riêng biệt, ví dụ, một chủng có thể biểu hiện BIP, và chủng kia có thể biểu hiện PDI hoặc các dạng kết hợp của chúng.

Các thuật ngữ "protein mong muốn" hoặc "kháng thể mong muốn" được sử dụng thay thế cho nhau và đề cập chung đến kháng thể mẹ đặc hiệu với một đích nào đó, tức là, CGRP hoặc kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được nhân tính hóa hoặc phần liên kết của chúng được dẫn xuất từ chúng như được mô tả ở đây. Thuật ngữ "kháng thể" là có ý bao gồm cấu trúc phân tử chứa chuỗi polypeptit bất kỳ có hình dạng riêng biệt mà khớp với và nhận biết được epitop, trong đó một hoặc nhiều tương tác liên kết không cộng hóa trị làm ổn định phức hệ giữa cấu trúc phân tử và epitop. Phân tử kháng thể nguyên mẫu là globulin miễn dịch, và tất cả các loại globulin miễn dịch, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, v.v., từ tất cả các nguồn, ví dụ, con người, loài gặm nhấm, thỏ, bò, cừu, lợn, chó, các động vật có vú khác, gà, các loài chim khác, v.v., được xem là "các kháng thể". Nguồn được ưu tiên để sản xuất các kháng thể hữu ích trong vai trò là nguyên liệu ban đầu theo sáng chế là thỏ. Nhiều trình tự ghi mã kháng thể khác nhau đã được mô tả; và các kháng thể khác có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các ví dụ về chúng bao gồm kháng thể thể khảm, kháng thể người và kháng thể của động vật có vú không phải người khác, kháng thể được nhân tính hóa, kháng thể chuỗi đơn (như scFv), kháng thể lạc đà, kháng thể nano, IgNAR (kháng thể chuỗi đơn được dẫn xuất từ cá mập), dược chất miễn dịch môđun nhỏ (SMIP), và các đoạn kháng thể như Fab, Fab', $F(ab')_2$ và các chất tương tự. Xem Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from

wobbegong sharks, and use as a scaffold for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19.

Ví dụ, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên có thể được tạo ra bằng kỹ thuật thiết kế gen. Trong kỹ thuật này, như với các phương pháp khác, tế bào sản xuất kháng thể được làm nhạy đối với kháng nguyên hoặc chất sinh miễn dịch mong muốn. ARN thông tin được phân lập từ tế bào sản xuất kháng thể được sử dụng trong vai trò là khuôn mẫu để tạo ADN bổ trợ bằng cách sử dụng phương pháp khuếch đại bằng PCR. Thư viện của các vectơ, mỗi vectơ chứa một gen chuỗi nặng và một gen chuỗi nhẹ giữ lại tính đặc hiệu kháng nguyên ban đầu, được sản xuất bằng cách chèn phần thích hợp của ADN bổ trợ của globulin miễn dịch đã được khuếch đại vào vectơ biểu hiện. Thư viện tổ hợp được xây dựng bằng cách kết hợp thư viện gen chuỗi nặng với thư viện gen chuỗi nhẹ. Cách này tạo ra thư viện của các dòng vô tính có chức năng đồng biểu hiện chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (giống với đoạn Fab hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của phân tử kháng thể). Các vectơ mang những gen này được đồng chuyển nhiễm vào tế bào chủ. Khi gây ra quá trình tổng hợp gen kháng thể trong vật chủ được chuyển nhiễm, thì protein chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tự lắp ráp để tạo ra các kháng thể có hoạt tính mà có thể được phát hiện bằng phương pháp sàng lọc bằng kháng nguyên hoặc chất sinh miễn dịch.

Các trình tự ghi mã kháng thể đang được quan tâm bao gồm những loại được mã hóa bởi trình tự nguyên thể, cũng như các axit nucleic mà, vì sự suy thoái của mã di truyền, là không đồng nhất trong trình tự với các axit nucleic được bộc lộ, và các biến thể của chúng. Các polypeptit biến thể có thể bao gồm những thay thế, chèn hoặc xóa bỏ axit amin (aa). Sự thay thế axit amin có thể là sự thay thế axit amin kiểu bảo toàn hoặc sự thay thế để loại bỏ các axit amin không thiết yếu, như để thay đổi vị trí glycosyl hóa, hoặc để giảm thiểu mức gấp cuộn sai bằng sự thay thế hoặc xóa bỏ một hoặc nhiều gốc xystein mà không cần thiết cho chức năng. Các biến thể có thể được thiết kế để giữ lại hoặc có hoạt tính sinh học được nâng cao của một vùng cụ thể của protein (ví dụ, miền chức năng, gốc axit amin xúc tác, v.v.). Các biến thể còn bao gồm

các đoạn của các polypeptit được bộc lộ ở đây, cụ thể là các đoạn có hoạt tính về sinh học và/hoặc các đoạn tương ứng với các miền chức năng. Các kỹ thuật dùng cho quá trình phát sinh đột biến *in vitro* các gen được vô tính hóa thì đã biết. Sáng chế còn bao gồm đối tượng là các polypeptit mà đã được cải biến bằng cách sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử thông thường để cải thiện tình trạng chúng kháng lại quá trình thoái biến bằng thủy phân protein hoặc để tối ưu hóa thuộc tính hòa tan hoặc để làm cho chúng thích hợp hơn trong vai trò là tác nhân trị liệu.

Có thể tạo kháng thể thể khảm bằng phương tiện tái tổ hợp bằng cách kết hợp các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng (V_L và V_H), thu được từ các tế bào sản xuất kháng thể của một loài với các vùng ổn định của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng từ loài kia. Thông thường, các kháng thể thể khảm sử dụng vùng biến đổi của động vật gặm nhấm hoặc thỏ và vùng ổn định của người, để sản xuất kháng thể có chủ yếu là các miền của người. Việc sản xuất các kháng thể thể khảm như vậy thì đã biết rõ trong lĩnh vực này, và có thể đạt được bằng các phương tiện tiêu chuẩn (như được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,624,659, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Còn dự liệu rằng vùng ổn định kháng thể thể khảm người của sáng chế có thể được chọn từ vùng ổn định của IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4.

Các kháng thể được nhân tính hóa được thiết kế để chứa thậm chí nhiều miền globulin miễn dịch giống người hơn, và sát nhập chỉ các vùng xác định tính bổ sung của kháng thể được lấy từ động vật. Thực hiện việc này bằng cách kiểm tra cẩn thận trình tự của vòng siêu biến của các vùng biến đổi của kháng thể đơn dòng, và làm cho chúng khớp với cấu trúc của các chuỗi kháng thể người. Mặc dầu bề ngoài trông phức tạp, nhưng trong thực tế, quy trình này dễ thực hiện. Xem, ví dụ, patent Mỹ số 6,187,287, được đưa đầy đủ vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài globulin miễn dịch nguyên vẹn (hoặc các bản sao tái tổ hợp của chúng) ra, cũng có thể tổng hợp các đoạn globulin miễn dịch bao gồm vị trí liên kết epitop (ví dụ, Fab', $F(ab')_2$, hoặc các đoạn khác). Có thể thiết kế "đoạn", hoặc các globulin miễn dịch tối thiểu bằng cách sử dụng các kỹ thuật globulin miễn dịch tái tổ hợp. Ví dụ, có thể tạo ra globulin miễn dịch "Fv" để dùng trong sáng chế bằng cách tổng hợp vùng biến đổi chuỗi nhẹ đã được dung hợp và vùng biến đổi chuỗi nặng. Các dạng kết hợp

của các kháng thể thì cũng đang được quan tâm, ví dụ, song thể, dạng này bao gồm hai tính đặc hiệu Fv riêng biệt. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn globulin miễn dịch bao gồm SMIP (dược chất miễn dịch phân tử nhỏ), kháng thể lạc đà, kháng thể nano và IgNAR.

Các globulin miễn dịch và các đoạn của chúng có thể được cải biến sau dịch mã, ví dụ để bổ sung các phần hiệu ứng như liên kết hóa học, các gốc có thể phát hiện được, như thuốc nhuộm huỳnh quang, enzym, độc tố, cơ chất, chất liệu phát quang sinh học, chất liệu phóng xạ, gốc phát quang hóa học và các chất tương tự, hoặc các gốc liên kết cụ thể, như streptavidin, avidin, hoặc biotin, và các chất tương tự có thể được sử dụng trong phương pháp và chế phẩm của sáng chế. Các ví dụ về phân tử hiệu ứng phụ thêm được đưa ra dưới đây.

Trình tự polynucleotit "tương ứng" với trình tự polypeptit nếu quá trình dịch mã trình tự polynucleotit theo mã di truyền thu được trình tự polypeptit (tức là, trình tự polynucleotit "mã hóa" trình tự polypeptit), một trình tự polynucleotit "tương ứng" với trình tự polynucleotit kia nếu hai trình tự này mã hóa cùng một trình tự polypeptit.

Vùng hoặc miền "dị tương đồng" của cấu trúc ADN là đoạn ADN có thể nhận diện được trong phân tử ADN lớn hơn mà không tìm thấy đi kèm với phân tử lớn hơn trong tự nhiên. Vì vậy, khi vùng dị tương đồng mã hóa gen động vật có vú, thì gen này được đặt giáp sườn ADN mà không giáp sườn với ADN hệ gen động vật có vú trong hệ gen của sinh vật nguồn. Một ví dụ khác về vùng dị tương đồng là cấu trúc trong đó chính trình tự ghi mã không được tìm thấy trong tự nhiên (ví dụ, ADN bổ trợ trong đó trình tự ghi mã hệ gen chứa vùng nội, hoặc các trình tự tổng hợp có codon khác biệt với gen nguyên thể). Các biến dị alen hoặc các sự biến đột biến có trong tự nhiên không tạo ra vùng dị tương đồng của ADN như được định nghĩa ở đây.

"Trình tự ghi mã" là trình tự trong khung của codon mà (khi xem xét về mã di truyền) tương ứng với hoặc mã hóa trình tự peptit hoặc protein. Hai trình tự ghi mã tương ứng với nhau nếu các trình tự này hoặc các trình tự bổ sung của chúng mã hóa cũng các trình tự axit amin đó. Trình tự ghi mã đi kèm với các trình tự điều hòa thích hợp có thể được phiên mã và được dịch mã thành polypeptit. Tín hiệu polyadenyl hóa và trình tự kết thúc phiên mã thường nằm ở 3' tính đến trình tự ghi mã. "Trình tự gen

khởi đầu" là vùng điều hòa ADN có khả năng liên kết ARN polymeraza trong tế bào và khởi đầu quá trình phiên mã của trình tự ghi mã cuối nguồn (chiều 3'). Trình tự gen khởi đầu thường chứa các vị trí phụ thêm dùng cho việc liên kết các phân tử điều hòa (ví dụ, các yếu tố phiên mã), các vị trí này ảnh hưởng đến quá trình phiên mã trình tự ghi mã. Trình tự ghi mã là nằm "dưới sự kiểm soát" của trình tự gen khởi đầu hoặc "được liên kết theo cách có thể chỉ huy" vào gen khởi đầu khi ARN polymeraza liên kết trình tự gen khởi đầu trong tế bào và phiên mã trình tự ghi mã thành ARN thông tin, sau đó, thành phần này lại được dịch mã thành protein được mã hóa bởi trình tự ghi mã này.

Các vectơ được sử dụng để đưa một chất ngoại lai, như ADN, ARN hoặc protein, vào sinh vật hoặc tế bào chủ. Các vectơ tiêu biểu bao gồm các virut tái tổ hợp (đối với polynucleotit) và các liposom (đối với polypeptit). "Vectơ ADN" là một đơn vị sao chép, như plasmit, thể thực khuẩn hoặc cosmit, mà đoạn polynucleotit khác có thể được gắn vào đó để đem lại sự sao chép đoạn được gắn kết. "Vectơ biểu hiện" là vectơ ADN chứa các trình tự điều hòa mà sẽ dẫn dắt quá trình tổng hợp polypeptit bằng một tế bào chủ thích hợp. Thông thường, điều này có nghĩa là gen khởi đầu liên kết ARN polymeraza và khởi đầu quá trình phiên mã ARN thông tin, cũng như các vị trí liên kết ribosom và tín hiệu khởi đầu dẫn dắt quá trình dịch mã ARN thông tin thành (các) polypeptit. Việc sát nhập trình tự polynucleotit vào vectơ biểu hiện ở vị trí đúng đắn và trong khung đọc chính xác, sau đó là việc biến nạp một tế bào chủ thích hợp bằng vectơ này, giúp cho việc sản xuất polypepit được mã hóa bởi trình tự polynucleotit đã nêu.

"Việc khuếch đại" các trình tự polynucleotit là quá trình sản xuất *in vitro* nhiều bản sao của một trình tự axit nucleic cụ thể. Trình tự được khuếch đại thường là ở dạng ADN. Một loạt các kỹ thuật để thực hiện việc khuếch đại như vậy thì được mô tả trong bài khảo cứu của Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294). Phản ứng chuỗi polymeraza hay PCR là nguyên mẫu của việc khuếch đại axit nucleic, và việc sử dụng PCR ở đây cần phải được xem là tiêu biểu cho các kỹ thuật khuếch đại thích hợp khác.

Hiện giờ, cấu trúc tổng quát của các kháng thể ở động vật có xương sống đã được hiểu rõ (Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). Các kháng thể bao

gồm hai chuỗi polypeptit nhẹ đồng nhất có trọng lượng phân tử xấp xỉ 23.000 dalton ("chuỗi nhẹ"), và hai chuỗi nặng đồng nhất có trọng lượng phân tử 53.000-70.000 ("chuỗi nặng"). Bốn chuỗi này được ghép nối bằng cầu liên kết disulfua ở dạng hình thể chữ "Y" trong đó các chuỗi nhẹ nẹp dọc các chuỗi nặng bắt đầu ở miệng của hình thể "Y". Phần "nhánh" của hình thể "Y" được ký hiệu là vùng F_{ab}; phần thân của hình thể "Y" được ký hiệu là vùng F_c. Hướng trình tự axit amin chạy từ đầu cuối N ở phần đỉnh của hình thể "Y" đến đầu cuối C ở đáy của mỗi chuỗi. Đầu cuối N sở hữu vùng biến đổi có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên mà đã tạo ra nó, và có độ dài là xấp xỉ 100 axit amin, có những biến dị nhẹ giữa chuỗi nhẹ và chuỗi nặng và tùy vào từng kháng thể.

Vùng biến đổi được liên kết trong mỗi chuỗi vào vùng ổn định mà kéo dài chiều dài còn lại của chuỗi này và trong một nhóm kháng thể cụ thể thì không thay đổi theo tính đặc hiệu của kháng thể đó (tức là, kháng nguyên tạo ra nó). Có năm nhóm chính đã biết gồm các vùng ổn định có tác dụng xác định nhóm của phân tử globulin miễn dịch (IgG, IgM, IgA, IgD và IgE tương ứng với các vùng ổn định chuỗi nặng γ, μ, α, δ và ε (gamma, mu, alpha, delta hoặc epsilon)). Nhóm hoặc vùng ổn định xác định chức năng hiệu ứng kế tiếp của kháng thể, trong đó có chức năng hoạt hóa bổ thể (Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, tái bản lần thứ hai, trang 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)), và các đáp ứng tế bào khác (Andrews, D. W., *et al.*, Clinical Immunobiology, trang 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al.*, Immunology, 48: 187 (1983)); trong khi vùng biến đổi xác định kháng nguyên mà nó sẽ phản ứng với. Các chuỗi nhẹ được phân loại là κ (kapa) hoặc λ (lambda). Mỗi nhóm chuỗi nặng có thể được điều chế với chuỗi nhẹ kapa hoặc lambda. Chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được liên kết cộng hóa trị với nhau, và phần "đuôi" của hai chuỗi nặng được liên kết với nhau bằng các liên kết disulfua cộng hóa trị khi các globulin miễn dịch được tạo ra bởi các khối tế bào lai hoặc bởi tế bào B.

Dạng diễn đạt "vùng biến đổi" hay "VR" được dùng để chỉ miền trong mỗi cặp gồm chuỗi nhẹ và chuỗi nặng trong kháng thể mà can dự một cách trực tiếp vào việc liên kết kháng thể vào kháng nguyên. Mỗi chuỗi nặng có ở một đầu mút một miền biến đổi (V_H) sau đó là một số miền ổn định. Mỗi chuỗi nhẹ có một miền biến đổi (V_L) ở một đầu mút và miền ổn định ở đầu mút kia của nó; miền ổn định của chuỗi nhẹ được

xếp thẳng hàng với miền ổn định thứ nhất của chuỗi nặng, và miền biến đổi chuỗi nhẹ được xếp thẳng hàng với miền biến đổi của chuỗi nặng.

Dạng diễn đạt "vùng quyết định tính bổ sung," "vùng siêu biến," hay "CDR" được dùng để chỉ một hoặc nhiều vùng siêu biến hay vùng quyết định tính bổ sung (CDR) được tìm thấy trong các vùng biến đổi của chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng của kháng thể (xem Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Những dạng diễn đạt này bao gồm các vùng siêu biến như được Kabat *et al.* định nghĩa ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Hoa Kỳ, 1983) hoặc các vòng siêu biến trong các cấu trúc 3 chiều của các kháng thể (Chothia và Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987)). CDR trong mỗi chuỗi được giữ ở vị trí gần sát bởi các vùng khung và, với các CDR từ chuỗi khác, góp phần vào việc tạo vị trí liên kết kháng nguyên. Trong CDR, có các axit amin chọn lọc mà đã được mô tả là vùng xác định tính chọn lọc (SDR) tiêu biểu cho các gốc tiếp xúc quan trọng được sử dụng bởi CDR trong tương tác kháng thể-kháng nguyên (Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

Dạng diễn đạt "vùng khung" hay "FR" được dùng để chỉ một hoặc nhiều vùng khung trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể (xem Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Những dạng diễn đạt này bao gồm những vùng trình tự axit amin được đặt xen giữa các CDR trong vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng của kháng thể.

Các kháng thể kháng CGRP và các đoạn liên kết của chúng có hoạt tính liên kết đối với CGRP

Kháng thể Ab1

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST

STLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGG
GTEVVVKR (SEQ ID NO: 1).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST
STLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGG
GTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 3).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGIN
DNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; và SEQ ID NO: 7 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; và SEQ ID NO: 10 mà tương ứng với

các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 1 hoặc SEQ ID NO: 2. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 3 hoặc SEQ ID NO: 4.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; và SEQ ID NO: 7 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; và SEQ ID NO: 10 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 1; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 3; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; và SEQ ID NO: 7) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 1; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ

ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; và SEQ ID NO: 10) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 3.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab1, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 2 và SEQ ID NO: 4, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab1, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 1 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 3. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 1 và/hoặc SEQ ID NO: 3 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab1. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab1 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab2

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGT KVEIKR (SEQ ID NO: 11).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 12).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI
GINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 13).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu tính tự chuỗi nặng bao gồm tính tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI
GINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; và SEQ ID NO: 17 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; và SEQ ID NO: 20 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo

cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 11 hoặc SEQ ID NO: 12. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 13 hoặc SEQ ID NO: 14.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; và SEQ ID NO: 17 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; và SEQ ID NO: 20 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 11; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 13; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; và SEQ ID NO: 17) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 11; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; và SEQ ID NO: 20) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 13.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab2, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 12 và

SEQ ID NO: 14, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab2, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 11 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 13. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 11 và/hoặc SEQ ID NO: 13 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab2. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab2 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab3

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGT
KVEIKR (SEQ ID NO: 21).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ

SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO: 22).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI GINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 23).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI GINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; và SEQ ID NO: 27 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; và SEQ ID NO: 30 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 23 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 21 hoặc SEQ ID NO: 22. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 23 hoặc SEQ ID NO: 24.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; và SEQ ID NO: 27 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; và SEQ ID NO: 30 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID số: 23 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính liên kết đặc hiệu với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 21; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 23; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; và SEQ ID NO: 27) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 21; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 28; SEQ ID sốNO: 29; và SEQ ID NO: 30) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 23.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab3, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 22 và SEQ ID NO: 24, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng

nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab3, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 21 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 23. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 21 và/hoặc SEQ ID NO: 23 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab3. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab3 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab4

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGG
GTEVVVKR (SEQ ID NO: 31).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGG
GTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGIN

GATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 33).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGIN
GATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; và SEQ ID NO: 37 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 31 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; và SEQ ID NO: 40 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 33 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 31 hoặc SEQ ID NO: 32. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm

hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 33 hoặc SEQ ID NO: 34.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; và SEQ ID NO: 37 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 31 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; và SEQ ID NO: 40 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 33 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 31; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 33; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; và SEQ ID NO: 37) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 31; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; và SEQ ID NO: 40) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 33.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab4, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 32 và SEQ ID NO: 34, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab4, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 31 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 33. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn,

đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 31 và/hoặc SEQ ID NO: 33 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab4. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab4 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab5

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGG
TKVEIKR (SEQ ID NO: 41).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC (SEQ ID NO: 42).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVI
GINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 43).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVI GINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; và SEQ ID NO: 47 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 41 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; và SEQ ID NO: 50 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 43 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 41 hoặc SEQ ID NO: 42. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 43 hoặc SEQ ID NO: 44.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; và SEQ ID NO: 47 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 41 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; và SEQ ID NO: 50 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 43 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 41; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 43; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; và SEQ ID NO: 47) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 41; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; và SEQ ID NO: 50) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 43.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab5, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 42 và SEQ ID NO: 44, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab5, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 41 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 43. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 41 và/hoặc SEQ ID NO: 43 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab5. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab5 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab6

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGG
TKVEIKR (SEQ ID NO: 51).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDA
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC (SEQ ID NO: 52).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVI
GINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 53).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVI
GINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; và SEQ ID NO: 57 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 51 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; và SEQ ID NO: 60 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 53 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 51 hoặc SEQ ID NO: 52. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 53 hoặc SEQ ID NO: 54.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; và SEQ ID NO: 57 mà tương ứng với

các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 51 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; và SEQ ID NO: 60 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 53 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 51; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 53; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; và SEQ ID NO: 57) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 51; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; và SEQ ID NO: 60) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 53.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab6, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 52 và SEQ ID NO: 54, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab6, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 51 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 53. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 51 và/hoặc SEQ ID NO: 53 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab6. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab6 hoặc

các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab7

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST
STLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGG
GTEVVVKR (SEQ ID NO: 61).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST
STLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGG
GTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVG
INGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 63).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVG
INGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK

SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; và SEQ ID NO: 67 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; và SEQ ID NO: 70 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 61 hoặc SEQ ID NO: 62. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 63 hoặc SEQ ID NO: 64.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; và SEQ ID NO: 67 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự

polypeptit có SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; và SEQ ID NO: 70 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 61; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 63; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; và SEQ ID NO: 67) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 61; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; và SEQ ID NO: 70) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 63.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab7, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 62 và SEQ ID NO: 64, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab7, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 61 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 63. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 61 và/hoặc SEQ ID NO: 63 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab7. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab7 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab8

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGT
KVEIKR (SEQ ID NO: 71).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 72).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVV
GINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 73).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVV
GINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA
LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE
PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK
CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS
VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; và SEQ ID NO: 77 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; và SEQ ID NO: 80 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 71 hoặc SEQ ID NO: 72. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 73 hoặc SEQ ID NO: 74.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; và SEQ ID NO: 77 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; và SEQ ID NO: 80 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng

thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 71; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 73; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; và SEQ ID NO: 77) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 71; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; và SEQ ID NO: 80) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 73.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab8, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 72 và SEQ ID NO: 74, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab8, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 71 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 73. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 71 và/hoặc SEQ ID NO: 73 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab8. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab8 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab9

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự nêu dưới đây:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST
STLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGG
GTEVVVKR (SEQ ID NO: 81).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYST
STLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGG
GTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVT
VSS (SEQ ID NO: 83).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSD
GKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN
KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; và SEQ ID NO: 87 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82, và/hoặc một hoặc nhiều

trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; và SEQ ID NO: 90 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 83 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 81 hoặc SEQ ID NO: 82. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 83 hoặc SEQ ID NO: 84.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; và SEQ ID NO: 87 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; và SEQ ID NO: 90 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 83 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; và SEQ ID NO: 87)

của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; và SEQ ID NO: 90) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab9, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 82 và SEQ ID NO: 84, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab9, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 81 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 83. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 81 và/hoặc SEQ ID NO: 83 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab9. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab9 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab10

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYST STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGG TKVEIKR (SEQ ID NO: 91).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYST STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 92).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIG SDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQ GTLVTVSS (SEQ ID NO: 93).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIG SDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; và SEQ ID NO: 97 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 91 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; và SEQ ID NO: 100 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94, hoặc

các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 91 hoặc SEQ ID NO: 92. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 93 hoặc SEQ ID NO: 94.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; và SEQ ID NO: 97 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 91 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; và SEQ ID NO: 100 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 91; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; và SEQ ID NO: 97) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 91; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; và SEQ ID NO: 100) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab10, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 92 và SEQ ID NO: 94, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab10, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 91 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 93. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 91 và/hoặc SEQ ID NO: 93 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab10. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab10 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab11

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTS
TLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGG
TEVVVKR (SEQ ID NO: 101).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTS
TLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGG

TEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
KSFNRGEC (SEQ ID NO: 102).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGV
NGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 103).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGV
NGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTL
VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD
IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; và SEQ ID NO: 107 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 101 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; và SEQ ID NO: 110 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng

biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 101 hoặc SEQ ID NO: 102. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 103 hoặc SEQ ID NO: 104.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; và SEQ ID NO: 107 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 101 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; và SEQ ID NO: 110 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 101; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; và SEQ ID NO: 107) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 101; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; và SEQ ID NO: 110) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab11, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 102 và SEQ ID NO: 104, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab11, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 101 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 103. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 101 và/hoặc SEQ ID NO: 103 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab11. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab11 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab12

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGT
KVEIKR (SEQ ID NO: 111).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTS
TLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGT
KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ
SGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC (SEQ ID NO: 112).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI GVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVI GVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; và SEQ ID NO: 117 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 111 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; và SEQ ID NO: 120 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 113 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc

theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 111 hoặc SEQ ID NO: 112. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 113 hoặc SEQ ID NO: 114.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; và SEQ ID NO: 117 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 111 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; và SEQ ID NO: 120 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 113 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 111; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; và SEQ ID NO: 117) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 111; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; và SEQ ID NO: 120) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab12, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 112 và SEQ ID NO: 114, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab12, đoạn

Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 111 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 113. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 111 và/hoặc SEQ ID NO: 113 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab12. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab12 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab13

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDA
SKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAG
GTEVVVKR (SEQ ID NO: 121).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDA
SKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAG
GTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGIIYN

GDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPG
TLVTVSS (SEQ ID NO: 123).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể thể khảm có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYN
GDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPG
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; và SEQ ID NO: 127 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 121 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 128; SEQ ID số: 129; và SEQ ID số: 130 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 123 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 121 hoặc SEQ ID NO: 122. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm

hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 123 hoặc SEQ ID NO: 124.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; và SEQ ID NO: 127 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 121 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; và SEQ ID NO: 130 mà týõng ứng với các vùng xác ðịnh tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 123 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 121; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; và SEQ ID NO: 127) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 121; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; và SEQ ID NO: 130) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP thể khảm là Ab13, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 122 và SEQ ID NO: 124, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab13, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 121 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 123. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn,

đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 121 và/hoặc SEQ ID NO: 123 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab13. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab13 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab14

Theo một phương án, sáng chế bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYST
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGG
TKVEIKR (SEQ ID NO: 131).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nhẹ bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYST
STLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGG
TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC (SEQ ID NO: 132).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng biến đổi bao gồm trình tự được nêu dưới đây:
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIG
SDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQ
GTLVTVSS (SEQ ID NO: 133).

Sáng chế còn bao gồm các kháng thể được nhân tính hóa có tính đặc hiệu liên kết với CGRP và sở hữu trình tự chuỗi nặng bao gồm trình tự được nêu dưới đây: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIG SDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134).

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể bao gồm một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; và SEQ ID NO: 137 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 131 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132, và/hoặc một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; và SEQ ID NO: 140 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 133 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134, hoặc các dạng kết hợp của những trình tự polypeptit này. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể của sáng chế hoặc các đoạn của chúng bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các dạng kết hợp của một hoặc nhiều CDR, trình tự chuỗi nặng biến đổi và trình tự chuỗi nhẹ biến đổi, và các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu trên đây, trong đó có tất cả trong số chúng.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 131 hoặc SEQ ID NO: 132. Theo một phương án khác của sáng chế, các đoạn kháng thể của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 133 hoặc SEQ ID NO: 134.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; và SEQ ID NO: 137 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 131 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polypeptit có SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; và SEQ ID NO: 140 mà tương ứng với các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 133 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134.

Sáng chế còn dự liệu các đoạn kháng thể mà bao gồm một hoặc nhiều đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các đoạn của kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều hơn nữa, trong đó có tất cả trong số các đoạn kháng thể dưới đây: vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 131; vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 133; các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; và SEQ ID NO: 137) của vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 131; và các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; và SEQ ID NO: 140) của vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 133.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, kháng thể kháng CGRP được nhân tính hóa là Ab14, bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, SEQ ID NO: 132 và SEQ ID NO: 134, và có ít nhất một hoạt tính trong số các hoạt tính sinh học được nêu ở đây.

Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên khác nữa của sáng chế, các đoạn kháng thể bao gồm hoặc theo cách khác chứa, đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab14, đoạn Fab bao gồm trình tự chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 131 và trình tự chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 133. Phương án này của sáng chế còn dự liệu các đoạn chèn, đoạn xóa bỏ và các biến thể có SEQ ID NO: 131 và/hoặc SEQ ID NO: 133 trong Fab đã nêu trong khi giữ lại tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab14. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab14 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Theo một phương án khác, các đoạn kháng thể có thể có mặt trong một hoặc nhiều dạng không hạn chế dưới đây: dạng Fab, Fab', F(ab')2, Fv và dạng kháng thể Fv chuỗi đơn. Theo một phương án ưu tiên, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây còn bao gồm trình tự chuỗi nhẹ kapa ổn định bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC (SEQ ID NO: 283).

Theo phương án ưu tiên khác, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây còn bao gồm trình tự polypeptit chuỗi nặng gamma-1 ổn định bao gồm trình tự được nêu dưới đây:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA LHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 284).

Theo một phương án khác, sáng chế dự liệu kháng thể kháng CGRP được phân lập bao gồm trình tự polypeptit V_H được chọn từ: SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, hoặc 133, hoặc biến thể của chúng; và còn bao gồm trình tự polypeptit của V_L được chọn từ: SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, hoặc 131, hoặc biến thể của chúng, trong đó một hoặc nhiều gốc khung

(gốc FR) trong polypeptit của V_H hoặc V_L đã nêu đã được thế bằng gốc axit amin khác đem lại kháng thể kháng CGRP có tác dụng liên kết đặc hiệu CGRP. Sáng chế dự liệu dạng được nhân tính hóa và dạng thể khảm của các kháng thể này. Các kháng thể thể khảm có thể bao gồm Fc được dẫn xuất từ các vùng ổn định IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 hoặc IgG19.

Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể hoặc các polypeptit của V_H hoặc V_L bắt nguồn từ hoặc được chọn từ một hoặc nhiều quần thể tế bào B của thỏ trước khi khởi đầu quy trình nhân tính hóa được đề cập ở đây.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng không có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP-R. Theo phương án khác nữa của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng ức chế quá trình kết hợp CGRP với CGRP-R. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng ức chế quá trình kết hợp CGRP với CGRP-R và/hoặc các protein phụ thêm và/hoặc các multime của chúng, và/hoặc gây đối kháng tác dụng sinh học của chúng.

Như đã trình bày ở đoạn [0127] trong tài liệu này, các kháng thể và các đoạn của chúng có thể được cải biến sau dịch mã để bổ sung các phần hiệu ứng như liên kết hóa học, các phần có thể phát hiện được như, ví dụ, thuốc nhuộm huỳnh quang, enzym, cơ chất, chất liệu phát quang sinh học, chất liệu phóng xạ, và phần phát quang hóa học, hoặc các phần chức năng như, ví dụ, streptavidin, avidin, biotin, độc tố tế bào, chất gây độc tế bào và chất liệu phóng xạ.

Các kháng thể hoặc các đoạn của chúng cũng có thể được cải biến về mặt hóa học để đem lại các ưu điểm phụ thêm như tính tan, tính ổn định và thời gian tuần hoàn (thời gian bán hủy *in vivo*) tăng cao của polypeptit, hoặc tính sinh miễn dịch giảm (xem patent Mỹ số 4,179,337). Các gốc hóa học dùng cho quá trình dẫn xuất hóa có thể được chọn từ các polymen tan trong nước như các copolyme polyetylen glycol, etylen glycol/propylen glycol, carboxymetylxenluloza, dextran, rượu polyvinylic và các chất tương tự. Các kháng thể và các đoạn của chúng có thể được cải biến ở các vị

trí ngẫu nhiên trong phân tử, hoặc ở các vị trí được xác định trước trong phân tử và có thể bao gồm một, hai, ba hoặc nhiều phần hóa học được gắn kết hơn nữa.

Polyme có thể có trọng lượng phân tử bất kỳ, và có thể được phân nhánh hoặc không được phân nhánh. Đối với polyetylen glycol, trọng lượng phân tử được ưu tiên là từ khoảng 1kDa đến khoảng 100kDa (thuật ngữ "khoảng chừng" biểu đạt rằng trong các chế phẩm của polyetylen glycol, một số phân tử sẽ nặng hơn, một số phân tử sẽ nhẹ hơn trọng lượng phân tử đã nêu ra) để cho dễ dàng trong thao tác và sản xuất. Có thể sử dụng các kích cỡ khác, tùy thuộc vào đặc tính chữa trị mong muốn (ví dụ, thời hạn giải phóng kéo dài mong muốn, các tác dụng, nếu có, đối với hoạt tính sinh học, sự dễ dàng trong thao tác, mức độ hoặc tình trạng thiếu tính kháng nguyên và các tác dụng đã biết khác của polyetylen glycol đối với protein có tác dụng trị liệu hoặc chất tương tự). Ví dụ, polyetylen glycol có thể có trọng lượng phân tử trung bình là 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10.000, 10.500, 11.000, 11.500, 12.000, 12.500, 13.000, 13.500, 14.000, 14.500, 15.000, 15.500, 16.000, 16.500, 17.000, 17.500, 18.000, 18.500, 19.000, 19.500, 20.000, 25.000, 30.000, 35.000, 40.000, 50.000, 55.000, 60.000, 65.000, 70.000, 75.000, 80.000, 85.000, 90.000, 95.000 hoặc 100.000kDa. Các polyetylen glycol phân nhánh được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ số 5,643,575; Morpurgo et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); và Caliceti et al., Bioconjug. Chem. 10:638-646 (1999), các phần bộc lộ của mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Có một số phương pháp gắn kết sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, xem, ví dụ, EP 0401384, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn (liên hợp PEG vào G-CSF), xem thêm Malik *et al.*, Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (báo cáo quá trình pegylat hóa GM-CSF bằng cách sử dụng tresyl clorua). Ví dụ, polyetylen glycol có thể được liên kết cộng hóa trị thông qua các gốc axit amin thông qua nhóm có tính phản ứng, như, nhóm carboxyl hoặc nhóm amin tự do. Nhóm có tính phản ứng là những nhóm mà phân tử polyetylen glycol được hoạt hóa có thể được liên kết vào đó. Các gốc axit amin có nhóm amin tự do có thể bao gồm các gốc lysin và các gốc axit amin đầu cuối N; những gốc có nhóm carboxyl tự do có thể bao

gồm gốc axit aspartic, gốc axit glutamic và gốc axit amin đầu cuối C. Cũng có thể sử dụng nhóm sulfhydryl làm nhóm có tính phản ứng để gắn kết phân tử polyetylen glycol. Được ưu tiên cho các mục đích chữa trị là sự gắn kết ở nhóm amin, như sự gắn kết ở đầu cuối N hoặc nhóm lysin.

Như được gợi ra trên đây, polyetylen glycol có thể được gắn vào protein thông qua mối liên kết vào gốc bất kỳ trong một số gốc axit amin. Ví dụ, polyetylen glycol có thể được liên kết vào các polypeptit thông qua liên kết cộng hóa trị vào gốc lysin, histidin, axit aspartic, axit glutamic hoặc gốc xystein. Có thể sử dụng một hoặc nhiều phương pháp hóa học về phản ứng để gắn kết polyetylen glycol vào các gốc axit amin cụ thể (ví dụ, lysin, histidin, axit aspartic, axit glutamic hoặc xystein) hoặc vào nhiều hơn một loại gốc axit amin (ví dụ, lysin, histidin, axit aspartic, axit glutamic, xystein và các dạng kết hợp của chúng).

Theo cách khác, các kháng thể hoặc các đoạn của chúng có thể có thời gian bán hủy *in vivo* tăng cao thông qua quá trình dung hợp với anbumin (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anbumin huyết thanh người tái tổ hợp hoặc các đoạn hoặc các biến thể của chúng (xem, ví dụ, patent Mỹ số 5,876,969, được cấp ngày 2 tháng 3 năm 1999, patent Châu Âu 0413622, và patent Mỹ số 5,766,883, được cấp ngày 16 tháng 6 năm 1998, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn)) hoặc các protein tuần hoàn trong máu khác như transferin hoặc feritin. Theo một phương án ưu tiên, các polypeptit và/hoặc các kháng thể của sáng chế (trong đó có các đoạn hoặc các biến thể của chúng) được dung hợp với dạng trưởng thành của anbumin huyết thanh người (tức là, các axit amin 1-585 của anbumin huyết thanh người như được thể hiện trong Fig.1 và 2 của patent Châu Âu 0 322 094), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn. Sáng chế còn bao gồm các polynucleotit mã hóa protein dung hợp của sáng chế.

Liên quan đến các gốc có thể phát hiện được, các enzym tiêu biểu khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peroxidaza củ cải ngựa, axetylcholinsteraza, phosphataza kiềm, *beta*-galactosidaza và luxiferaza. Các chất liệu huỳnh quang tiêu biểu khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rodamin, floresxein, floresxein isothioxyanat, umbeliferon, diclotriazinylamin, phycoerytrin và dansyl clorua. Các

phần phát quang hóa học tiêu biểu khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, luminol. Các chất liệu phát quang sinh học tiêu biểu khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, luxiferin và aequorin. Các chất liệu phóng xạ tiêu biểu khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Iot 125 (^{125}I), Carbon 14 (^{14}C), Lưu huỳnh 35 (^{35}S), Triti (^{3}H) và Phospho 32 (^{32}P).

Liên quan đến các gốc chức, các chất gây độc tế bào tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metotrexat, aminopterin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, cytarabin, 5-flouraxil decarbazin; các chất alkyl hóa như mecloetamin, thioepa chlorambuxil, melphalan, carmustin (BSNU), mitomyxin C, lomustin (CCNU), 1-metylnitrosoure, xyclothosphamit, mecloetamin, busulfan, dibromomannitol, streptozotoxin, mitomyxin C, cis-diclodiamin platin (II) (DDP) cisplatin và carboplatin (paraplatin); các antraxyclin bao gồm daunorubixin (trước đây là daunomyxin), doxorubixin (adriamyxin), detorubixin, carminomyxin, idarubixin, epirubixin, mitoxantron và bisantren; các chất kháng sinh bao gồm dactinomyxin (actinomyxin D), bleomyxin, calicheamixin, mithramyxin, và anthramyxin (AMC); và các chất chống nguyên phân như vinca ancaloit, vincristine và vinblastine. Các chất gây độc tế bào khác bao gồm paclitaxel (taxol), rixin, ngoại độc tố pseudomonas, gemcitabine, cytochalasin B, gramicidin D, ethidi bromua, emetin, etoposide, tenoposide, colchixin, dihydroxy anthraxin dion, 1-dehydrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, lidocain, propranolol, puromyxin, procarbazin, hydroxyure, asparaginaza, corticosteroit, mytotane (O,P'-(DDD)), interferon, và các hỗn hợp gồm những chất gây độc tế bào này.

Các chất gây độc tế bào khác nữa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất hóa trị liệu như carboplatin, cisplatin, paclitaxel, gemcitabin, calicheamixin, doxorubixin, 5-flouraxil, mitomyxin C, actinomyxin D, xyclophosphamit, vincristin và bleomyxin. Các enzym độc hại từ thực vật và vi khuẩn như rixin, độc tố bệnh bạch hầu và độc tố *Pseudomonas* có thể được tiếp hợp với kháng thể được nhân tính hóa hoặc kháng thể thể khảm, hoặc các đoạn liên kết của chúng, để tạo ra các chất phản ứng tiêu diệt đặc hiệu đối với loại tế bào (Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

Các chất gây độc tế bào khác bao gồm ribonucleaza gây độc tế bào như được Goldenberg mô tả trong patent Mỹ số 6,653,104. Các phương án của sáng chế còn đề cập đến các thể tiếp hợp miễn dịch phóng xạ trong đó nuclit phóng xạ mà phát ra các hạt alpha hoặc beta thì được liên hợp một cách ổn định với kháng thể, hoặc các đoạn liên kết của nó, có sử dụng hoặc không sử dụng chất tạo phức hệ. Các nuclit phóng xạ như vậy bao gồm các chất phát beta như Phospho-32 (^{32}P), Scandi-47 (^{47}Sc), Đồng-67 (^{67}Cu), Gali-67 (^{67}Ga), Ytri-88 (^{88}Y), Ytri-90 (^{90}Y), Iot-125 (^{125}I), Iot-131 (^{131}I), Samari-153 (^{153}Sm), Luteti-177 (^{177}Lu), Reni-186 (^{186}Re) hoặc Reni-188 (^{188}Re), và các chất phát alpha như Astatin-211 (^{211}At), Chì-212 (^{212}Pb), Bismut-212 (^{212}Bi) hoặc Bismut-213 (^{213}Bi) hoặc Actini-225 (^{225}Ac).

Các phương pháp trong lĩnh vực kỹ thuật này dùng cho việc tiếp hợp kháng thể hoặc đoạn liên kết của nó vào gốc có thể phát hiện được và các chất tương tự thì đã biết, như, ví dụ, những phương pháp được mô tả bởi Hunter *et al*, Nature 144:945 (1962); David *et al*, Biochemistry 13:1014 (1974); Pain *et al*, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); và Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982).

Các phương án được mô tả ở đây còn bao gồm các biến thể và các dạng tương đương mà về cơ bản tương đồng với kháng thể, đoạn kháng thể, song thể, SMIP, kháng thể lạc đà, kháng thể nano, IgNAR, polypeptit, vùng biến đổi và CDR được nêu ở đây. Những dạng này có thể chứa, ví dụ, các đột biến thay thế kiểu bảo toàn, (tức là, sự thay thế một hoặc nhiều axit amin bằng các axit amin tương tự). Ví dụ, sự thay thế kiểu bảo toàn được dùng để chỉ sự thay thế axit amin này bằng axit amin khác trong cùng nhóm chung, ví dụ, một axit amin có tính axit bằng axit amin có tính axit khác, một axit amin có tính bazơ bằng axit amin có tính bazơ khác, hoặc một axit amin trung tính bằng axit amin trung tính khác. Những gì được dự định bằng sự thay thế axit amin kiểu bảo toàn thì đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Theo một phương án khác, sáng chế dự liệu các trình tự polypeptit có mức tương đồng trình tự ít nhất là 90% trở lên so với một hoặc nhiều trình tự polypeptit bất kỳ của đoạn kháng thể, vùng biến đổi và CDR được nêu ở đây. Càng tốt hơn, nếu sáng chế dự liệu các trình tự polypeptit có mức tương đồng trình tự ít nhất là 95% trở lên, thậm chí càng tốt hơn, nếu mức tương đồng trình tự ít nhất là 98% trở lên, và càng tốt hơn nữa,

nếu mức tương đồng trình tự ít nhất là 99% trở lên so với một hoặc nhiều trình tự polypeptit bất kỳ của đoạn kháng thể, vùng biến đổi và CDR được nêu ở đây. Các phương pháp xác định tính tương đồng giữa axit nucleic và các trình tự axit amin thì đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án khác, sáng chế còn dự liệu chất đồng đẳng polypeptit được đề cập trên đây của đoạn kháng thể, vùng biến đổi và CDR được nêu ở đây còn có hoạt tính kháng CGRP. Các ví dụ không hạn chế về hoạt tính kháng CGRP thì được nêu trong tài liệu này, ví dụ, ở các đoạn [0329]-[0350] dưới đây.

Theo một phương án khác, sáng chế còn dự liệu việc tạo ra và sử dụng các kháng thể kháng idiotyp có chức năng liên kết trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên đây. Theo một phương án tiêu biểu, có thể cho đối tượng đã tiếp nhận kháng thể kháng CGRP dùng kháng thể kháng idiotyp này để điều biến, làm giảm, hoặc trung hòa, tác dụng của kháng thể kháng CGRP. Các kháng thể kháng idiotyp này cũng có thể hữu ích đối với việc điều trị bệnh tự miễn được đặc trưng bởi sự có mặt của các kháng thể kháng CGRP. Một công dụng tiêu biểu khác nữa của các kháng thể kháng idiotyp này là cho việc phát hiện các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, ví dụ để theo dõi mức kháng thể kháng CGRP có mặt trong máu của đối tượng hoặc các dịch thể khác.

Sáng chế còn dự liệu các kháng thể kháng CGRP bao gồm trình tự bất kỳ trong số các trình tự polypeptit hoặc polynucleotit được mô tả ở đây được thay thế cho trình tự bất kỳ trong số các trình tự polynucleotit khác được mô tả ở đây. Ví dụ, mà không có sự giới hạn nào vào những ví dụ sau, sáng chế dự liệu các kháng thể bao gồm dạng kết hợp của trình tự bất kỳ trong số các trình tự của chuỗi nhẹ biến đổi và chuỗi nặng biến đổi được mô tả ở đây, và còn dự liệu các kháng thể là kết quả của sự thay thế trình tự bất kỳ trong số các trình tự CDR được mô tả ở đây cho trình tự bất kỳ trong số các trình tự CDR khác được mô tả ở đây.

Các phương án tiêu biểu phụ thêm của sáng chế

Theo một phương án khác, sáng chế dự liệu một hoặc nhiều kháng thể kháng CGRP của người hoặc các đoạn kháng thể của chúng có chức năng liên kết đặc hiệu vào (các) epitop hình thể hoặc theo tuyến xếp chồng tương tự và/hoặc cạnh tranh để liên kết vào (các) epitop hình thể hoặc theo tuyến xếp chồng tương tự trên polypeptit

CGRP nguyên vẹn của người hoặc đoạn của nó trong vai trò là kháng thể kháng CGRP của người được chọn từ Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 hoặc Ab14. Theo một phương án ưu tiên, kháng thể kháng CGRP của người hoặc đoạn của nó liên kết đặc hiệu vào (các) epitop hình thể hoặc theo tuyến xếp chồng tương tự và/hoặc cạnh tranh để liên kết vào (các) epitop hình thể hoặc theo tuyến xếp chồng tương tự trên polypeptit CGRP nguyên vẹn của người hoặc đoạn của nó trong vai trò là Ab3, Ab6, Ab13 hoặc Ab14.

Một phương án ưu tiên của sáng chế đề xuất kháng thể thể khảm hoặc kháng thể được nhân tính hóa và các đoạn của chúng (trong đó có đoạn Fab) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP và ức chế các hoạt tính sinh học do sự liên kết CGRP vào thụ thể CGRP tác động. Theo một phương án được đặc biệt ưu tiên của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP thể khảm hoặc được nhân tính hóa được chọn từ Ab3, Ab6, Ab13 hoặc Ab14.

Theo phương án khác nữa của sáng chế, có sự dự liệu phương pháp làm giảm, điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP bằng cách gây ảnh hưởng cho các hoạt tính sinh học được tác động thông qua CGRP, nhờ đó tránh các hoạt tính sinh học được tác động thông qua sự liên kết CGRP vào CGRP-R. Theo một phương án, bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP là bệnh đau nửa đầu hoặc một rối loạn khác trong đó CGRP gây ra chứng đau, đau đầu, ung thư, chứng bàng quang quá hoạt động hoặc sụt cân. Một danh mục không hạn chế khác nữa về các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP được đưa ra ở đây.

Một phương án ưu tiên khác của sáng chế dự liệu cách sử dụng trình tự polypeptit Fab cho việc điều trị bệnh đau nửa đầu và đau đầu ở bệnh nhân. Các loại bệnh đau nửa đầu và đau đầu không hạn chế mà có thể điều trị được bằng cách sử dụng trình tự polypeptit Fab thì được đưa ra ở chỗ khác trong sáng chế này.

Theo một phương án khác của sáng chế, kháng thể kháng CGRP của người là kháng thể có chức năng liên kết đặc hiệu vào các epitop hình thể hoặc theo tuyến xếp chồng tương tự trên polypeptit CGRP nguyên vẹn hoặc đoạn của nó mà được liên kết đặc hiệu bởi Ab3, Ab6, Ab13, hoặc Ab14 như được xác định bằng quy trình lập bản

đồ epitop bằng cách sử dụng các đoạn peptit theo tuyến xếp chồng mà bắc qua độ dài đầy đủ của polypeptit CGRP nguyên thể của người.

Sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng CGRP có chức năng liên kết với cùng một epitop CGRP và/hoặc cạnh tranh với kháng thể kháng CGRP để liên kết vào CGRP trong vai trò là kháng thể hoặc đoạn kháng thể được bộc lộ ở đây, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CGRP được chọn từ Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 hoặc Ab14.

Theo một phương án khác, sáng chế còn đề xuất kháng thể kháng CGRP được phân lập hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP được phân lập bao gồm một hoặc nhiều CDR nằm trong trình tự polypeptit V_H được chọn từ: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, hoặc 133, hoặc biến thể của chúng, và/hoặc một hoặc nhiều CDR nằm trong trình tự polypeptit V_L được chọn từ: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, hoặc 131, hoặc biến thể của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng CGRP của người được bàn ở hai đoạn trước bao gồm ít nhất 2 vùng quyết định tính bổ sung (CDR) trong mỗi vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng mà đồng nhất với những loại nằm trong kháng thể kháng CGRP của người được chọn từ Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 hoặc Ab14.

Theo một phương án ưu tiên, kháng thể kháng CGRP của người được bàn trên đây bao gồm ít nhất 2 vùng quyết định tính bổ sung (CDR) trong mỗi vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng mà đồng nhất với những loại nằm trong Ab3 hoặc Ab6. Theo một phương án khác, tất cả các CDR của kháng thể kháng CGRP của người được bàn trên đây là đồng nhất với các CDR nằm trong kháng thể kháng CGRP của người được chọn từ Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 hoặc Ab14. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, tất cả các CDR của kháng thể kháng CGRP của người được bàn trên đây là đồng nhất với các CDR nằm trong kháng thể kháng CGRP của người được chọn từ Ab3 hoặc Ab6.

Sáng chế còn dự liệu rằng một hoặc nhiều kháng thể kháng CGRP của người được bàn trên đây là không được glycosyl hóa; chứa vùng Fc mà đã được cải biến để thay đổi chức năng hiệu ứng, thời gian bán hủy, sự thủy phân protein, và/hoặc sự

glycosyl hóa; là của người, được nhân tính hóa, chuỗi đơn hoặc thể khảm; và là kháng thể được nhân tính hóa được dẫn xuất từ kháng thể của thỏ kháng CGRP của người (mẹ).

Sáng chế còn dự liệu một hoặc nhiều kháng thể kháng CGRP của người trong đó vùng khung (FR) trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể đã nêu lần lượt là FR của người mà chưa được cải biến hoặc đã được cải biến bằng sự thay thế một hoặc nhiều gốc FR của người trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ hoặc vùng biến đổi chuỗi nặng bằng gốc FR tương ứng của kháng thể mẹ của thỏ, và trong đó FR của người đã nêu đã được dẫn xuất từ trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể người mà đã được chọn từ thư viện của các trình tự kháng thể dòng mầm của người trên cơ sở mức tương đồng cao của chúng với các vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ tương ứng của thỏ so với các trình tự kháng thể dòng mầm của người khác nằm trong thư viện.

Theo một phương án của sáng chế, kháng thể kháng CGRP của người hoặc đoạn liên kết đặc hiệu vào tế bào biểu hiện CGRP của người và/hoặc vào phân tử CGRP tuần hoàn tan được *in vivo*, trong đó có CGRP được biểu hiện trên hoặc bằng tế bào của người ở bệnh nhân mắc bệnh gắn liền với các tế bào có chức năng biểu hiện CGRP.

Theo một phương án khác, bệnh này được chọn từ bệnh đau nửa đầu (có hoặc không có tiền triệu), sụt cân, bệnh ung thư hoặc khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự tăng trưởng của khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự sống sót khối u, đau nửa đầu liệt nửa người, đau đầu từng đợt, đau thần kinh migren, đau đầu mãn tính, đau đầu do căng thẳng, đau đầu thông thường, nóng bừng, đau nửa đầu kịch phát mãn tính, đau đầu thứ phát do một vấn đề tiềm ẩn về cấu trúc trong đầu hoặc cổ, đau thần kinh sọ, đau đầu do xoang (như, ví dụ, gắn liền với viêm xoang), đau nửa đầu hoặc đau đầu do dị ứng gây ra, đau, đau do viêm, đau sau phẫu thuật do rạch, hội chứng đau từng vùng phức tạp, đau do bệnh ung thư, đau do ung thư xương nguyên phát hoặc di căn, đau do gãy xương, đau mãn tính, đau do gãy xương trong bệnh loãng xương, đau do bỏng, chứng loãng xương, đau khớp do bệnh gút, đau bụng, đau gắn liền với cơn tán huyết do hồng cầu liềm, và chứng đau do cảm

thụ thần kinh khác, cũng như canxinom tế bào gan, ung thư vú, xơ gan, đau xuất phát từ thần kinh, đau do bệnh thần kinh, đau do cảm thụ thần kinh, đau dây thần kinh sinh ba, viêm dây thần kinh sau khi nhiễm ecpet, đau ảo chi, đau xơ cơ, đau lúc hành kinh, đau buồng trứng, loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau xuất phát từ thần kinh, viêm xương-khớp hoặc đau do viêm đa khớp dạng thấp, đau lưng dưới, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh tọa, hoặc đau hoặc đau nội tạng gắn liền với: chứng trào ngược dạ dày-thực quản, khó tiêu, hội chứng ruột kích thích, chứng kích thích ruột kết, ruột kết co cứng, viêm ruột kết niêm dịch, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm ruột hồi, viêm loét ruột kết, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, chu kỳ kinh, đau đẻ, mãn kinh, viêm tuyến tiền liệt, viêm tụy, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, trong đó có viêm khe bàng quang (IC), phẫu thuật gắn liền với ruột hồi, viêm túi thừa, viêm phúc mạc, viêm ngoại tâm mạc, viêm gan, viêm ruột thừa, viêm ruột kết, viêm túi mật, lạc màng trong tử cung, viêm tụy cấp tính và/hoặc mãn tính, nhồi máu cơ tim, đau thận, đau màng phổi, viêm tuyến tiền liệt, đau vùng chậu, chấn thương xảy ra cho một cơ quan nào đó, đau mãn tính do nhận cảm đau, đau mãn tính do bệnh thần kinh, đau mãn tính do viêm, đau xơ cơ, đau thấu và đau dai dẳng.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh này là chứng đau do bệnh ung thư phát sinh từ tình trạng ác tính hoặc từ bệnh ung thư mà tốt hơn, nếu được chọn từ một hoặc nhiều bệnh trong số: canxinom tuyến ở mô tuyến, u nguyên bào ở mô phôi của các cơ quan, canxinom ở mô biểu mô, bệnh bạch cầu ở mô tạo tế bào máu, u bạch huyết ở mô bạch huyết, u tủy ở tủy xương, sacôm ở mô liên kết hoặc mô hỗ trợ, ung thư tuyến thượng thận, u bạch huyết liên quan đến AIDS, thiếu máu, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư não, ung thư vú, khối u carcinoit, ung thư cổ tử cung, liệu pháp hóa học, ung thư ruột kết, chứng giảm tế bào máu, ung thư màng trong tử cung, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu, ung thư cổ, ung thư gan-mật, ung thư thận, bệnh bạch cầu, ung thư gan, ung thư phổi, u bạch huyết, bệnh Hodgkin, u bạch huyết, bệnh không phải Hodgkin, khối u hệ thần kinh, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp, ung thư niệu đạo, ung thư xương, ung thư sacôm của mô liên kết, ung thư của mô xương, ung thư của tế bào tạo

máu, ung thư của tủy xương, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư xương nguyên phát hoặc thứ phát, khối u di căn vào xương, khối u thâm nhiễm dây thần kinh và tạng rỗng, khối u gần cấu trúc dây thần kinh. Tốt hơn nữa, nếu đau do bệnh ung thư bao gồm đau nội tạng, tốt hơn, nếu là đau nội tạng phát sinh từ ung thư tuyến tụy và/hoặc di căn ở vùng bụng. Tốt hơn nữa, nếu đau do bệnh ung thư bao gồm đau thân thể, tốt hơn, nếu là đau thân thể do một hoặc nhiều bệnh trong số ung thư xương, tình trạng di căn ở xương, đau sau phẫu thuật, ung thư sacôm của mô liên kết, ung thư của mô xương, ung thư tế bào tạo máu của tủy xương, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư xương nguyên phát hoặc thứ phát.

Sáng chế còn dự liệu kháng thể kháng CGRP của người hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người được gắn kết một cách trực tiếp hoặc gián tiếp vào chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc tác nhân trị liệu.

Sáng chế còn dự liệu một hoặc nhiều trình tự axit nucleic có tác dụng đem lại sự biểu hiện kháng thể kháng CGRP của người hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người như được nêu ra trên đây, trong đó có những trình tự này bao gồm, hoặc theo cách khác chứa, các codon được ưu tiên của người hoặc nấm men. Sáng chế còn dự liệu các vectơ (trong đó có plasmit hoặc vectơ virut tái tổ hợp) bao gồm (các) trình tự axit nucleic đã nêu. Sáng chế còn dự liệu các tế bào chủ hoặc tế bào chủ tái tổ hợp biểu hiện ít nhất một trong các kháng thể được nêu trên đây, trong đó có tế bào động vật có vú, nấm men, vi khuẩn và côn trùng. Theo một phương án ưu tiên, tế bào chủ là tế bào nấm men. Theo một phương án ưu tiên khác nữa, tế bào nấm men là tế bào nấm men lưỡng bội. Theo một phương án ưu tiên khác, tế bào nấm men là nấm men *Pichia*.

Sáng chế còn dự liệu phương pháp điều trị bao gồm việc cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc tình trạng gắn liền với các tế bào biểu hiện CGRP dùng một lượng hữu hiệu trị liệu của ít nhất một kháng thể kháng CGRP của người hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người được mô tả ở đây. Sáng chế còn dự liệu rằng phương pháp điều trị có thể bao gồm việc cho dùng từ hai kháng thể kháng CGRP trở lên hoặc các đoạn của chúng và được bộc lộ ở đây. Nếu cho bệnh nhân dùng nhiều hơn một kháng thể, thì nhiều kháng thể này có thể được cho dùng một cách đồng thời hay cùng lúc, hoặc có thể dùng chúng một cách xen kẽ. Các bệnh mà có thể điều trị được thì được trình bày

trong danh sách không hạn chế được nêu trên đây và ở chỗ khác trong tài liệu này. Theo một phương án ưu tiên, bệnh này được chọn từ đau nửa đầu, đau đầu, sụt cân, đau, đau do bệnh ung thư hoặc đau do bệnh thần kinh. Theo một phương án khác, phương pháp điều trị còn bao gồm việc cho dùng một tác nhân trị liệu hoặc chế độ trị liệu khác được chọn từ liệu pháp hóa học, liệu pháp phóng xạ, phương thức dùng xytokin hoặc liệu pháp gen.

Theo một phương án không hạn chế của sáng chế, tác nhân trị liệu hoặc chế độ trị liệu khác bao gồm Taxol (paclitaxel) hoặc các dẫn xuất của nó, các hợp chất như platin như carboplatin hoặc cisplatin, các antroxyclin như doxorubixin, các chất alkyl hóa như xyclophosphamit, các chất chống chuyển hóa như 5-flouraxil, hoặc etoposide.

Sáng chế còn dự liệu phương pháp phân tích hình ảnh *in vivo* có tác dụng phát hiện sự có mặt của các tế bào có chức năng biểu hiện CGRP bao gồm việc cho dùng một lượng hữu hiệu chẩn đoán của ít nhất một kháng thể kháng CGRP của người. Theo một phương án, phương thức dùng thuốc đã nêu còn bao gồm việc cho dùng nuclit phóng xạ hoặc phân tử mang huỳnh quang có tác dụng tạo thuận lợi cho việc phát hiện kháng thể ở vị trí bệnh biểu hiện CGRP. Theo một phương án khác nữa, các kết quả của phương pháp phân tích hình ảnh *in vivo* đã nêu được sử dụng để tạo thuận lợi cho việc thiết kế chế độ trị liệu thích hợp, bao gồm các chế độ trị liệu trong đó có liệu pháp phóng xạ, liệu pháp hóa học hoặc dạng kết hợp của chúng.

Hoạt tính kháng CGRP của các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, và các đoạn của chúng có tính đặc hiệu liên kết với CGRP, cũng có thể mô tả theo độ mạnh liên kết của chúng hoặc ái lực của chúng đối với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, và các đoạn của chúng có tính đặc hiệu liên kết với CGRP, liên kết vào CGRP với hằng số phân rã (K_D) là nhỏ hơn hoặc bằng $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8} M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M, hoặc 10^{-13} M. Tốt hơn, nếu các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng liên kết CGRP với hằng số phân rã là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, hoặc 10^{-12} M. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, và các đoạn của chúng có tính đặc hiệu liên kết với CGRP, liên kết vào epitop CGRP hình thể hoặc theo tuyến.

Theo một phương án khác của sáng chế, hoạt tính kháng CGRP của các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, và các đoạn của chúng có tính đặc hiệu liên kết với CGRP, liên kết vào CGRP với tỷ lệ phân ly là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1}, hoặc 10^{-7} S^{-1}.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, hoạt tính kháng CGRP của các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, và các đoạn của chúng có tính đặc hiệu liên kết với CGRP, biểu hiện hoạt tính kháng CGRP bằng cách phòng ngừa, giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc theo cách khác, điều trị, các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP. Các ví dụ không hạn chế về các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP thì được nêu ở đây.

Các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể kháng CGRP

Kháng thể Ab1

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 1 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT
ATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT

ATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTGCCGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCAC
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG
CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC
ACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC
GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA
CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGTTAG (SEQ ID NO: 142).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 3 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACAT
GCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGG
CCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACAT
GCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGG

CCCAGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 144).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; và SEQ ID NO: 147 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; và SEQ ID NO: 150 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung

(CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 141 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 1; polynucleotit SEQ ID NO: 142 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2; polynucleotit SEQ ID NO: 143 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 3; polynucleotit SEQ ID NO: 144 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; và SEQ ID NO: 147) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 1 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; và SEQ ID NO: 150) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 3 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab1, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab1 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 142 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 2 và polynucleotit SEQ ID NO: 144 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 4.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab1 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án

khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab1 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab1 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab2

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 11 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 151).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA

GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 152).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 13 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC
GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA

ACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
CTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 154).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; và SEQ ID NO: 157 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; và SEQ ID NO: 160 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với

CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 151 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 11; polynucleotit SEQ ID NO: 152 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12; polynucleotit SEQ ID NO: 153 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 13; polynucleotit SEQ ID NO: 154 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; và SEQ ID NO: 157) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 11 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; và SEQ ID NO: 160) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 13 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab2, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab2 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 152 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 12 và polynucleotit SEQ ID NO: 154 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 14.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab2 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab2 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab2 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab3

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 21 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 162).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 23 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC
GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
CTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC

GGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 164).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; và SEQ ID NO: 167 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 169; và SEQ ID NO: 170 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 23 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 161 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 21; polynucleotit SEQ ID NO: 162 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22; polynucleotit SEQ ID NO: 163 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng

có SEQ ID NO: 23; polynucleotit SEQ ID NO: 164 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; và SEQ ID NO: 167) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 21 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 169; và SEQ ID NO: 170) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 23 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab3, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab3 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 162 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 22 và polynucleotit SEQ ID NO: 164 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 24.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab3 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab3 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab3 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab4

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng

chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 31 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTA
CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCT
ATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATG
CTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTA
CCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCT
ATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTAACGATG
CTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCAC
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG
CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC
ACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC
GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA
CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGTTAG (SEQ ID NO: 172).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 33 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACAT
GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGA
CAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGC
CCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACAT
GAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTGA
CAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGC
CCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTC
TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTG
GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAAC
TCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTG
GGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAA
GGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCC
CACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA
GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA

CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT
GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; và SEQ ID NO: 177 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 31 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; và SEQ ID NO: 180 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 33 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 171 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 31; polynucleotit SEQ ID NO: 172 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32; polynucleotit SEQ ID NO: 173 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 33; polynucleotit SEQ ID NO: 174 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; và SEQ ID NO: 177) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 31 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32; và các polynucleotit

mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; và SEQ ID NO: 180) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 33 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab4, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab4 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 172 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 32 và polynucleotit SEQ ID NO: 174 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 34.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab4 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab4 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab4 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab5

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 41 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTAC
CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA

TGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 181).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTAC
CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 182).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 43 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTA
CATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACA

GCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCT
GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACAT
GAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCA
TTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCC
TGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGG
GCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG
CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT

GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC TCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 184).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; và SEQ ID NO: 187 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 41 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; và SEQ ID NO: 190 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 43 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 181 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 41; polynucleotit SEQ ID NO: 182 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42; polynucleotit SEQ ID NO: 183 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 43; polynucleotit SEQ ID NO: 184 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; và SEQ ID NO: 187) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 41 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; và SEQ ID NO: 190) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 43 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab5, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab5 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 182 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 42 và polynucleotit SEQ ID NO: 184 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 44.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab5 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab5 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab5 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab6

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 51 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTAC
CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT

TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTAC
CTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 192).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 53 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTA
CATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACA
GCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCT
GGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACAT
GAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCA
TTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGCC
TGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGG
GCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCG
GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCC
CTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGG
AACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGC
TTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACAC
CAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACAT
GCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCT
TCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAAC
TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCA
CCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAG
CCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCC
CGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAA
GAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACAT
CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 194).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 196; và SEQ ID NO: 197 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 51 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; và SEQ ID NO: 200 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 53 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 191 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 51; polynucleotit SEQ ID NO: 192 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52; polynucleotit SEQ ID NO: 193 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 53; polynucleotit SEQ ID NO: 194 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 196; và SEQ ID NO: 197) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 51 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; và SEQ ID NO: 200) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 53 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab6,

các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab6 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 192 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 52 và polynucleotit SEQ ID NO: 194 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 54.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab6 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab6 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab6 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab7

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 61 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTA
CCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGG
ATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTA
CCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGG
ATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATGC
TGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 202).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 63 dưới đây:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGAC
ATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTA
CATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAG
TCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGAT
TCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGC
TGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGG
GGCCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64 dưới đây:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATC
CCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACAT
GCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCG
TTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCA
CCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGGCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGG
CCCAGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 204).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 205; SEQ ID NO: 206; và SEQ ID NO: 207 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung

(CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 208; SEQ ID NO: 209; và SEQ ID NO: 210 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 201 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 61; polynucleotit SEQ ID NO: 202 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62; polynucleotit SEQ ID NO: 203 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 63; polynucleotit SEQ ID NO: 204 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 205; SEQ ID NO: 206; và SEQ ID NO: 207) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 61 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 208; SEQ ID NO: 209; và SEQ ID NO: 210) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 63 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab7, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab7 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 202 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 62 và polynucleotit SEQ ID NO: 204 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 64.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab7 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab7 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab7 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab8

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 71 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTAC
CTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGA
TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTT
GCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTG
TTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 211).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTAC

CTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTAT
TCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGA
TCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTT
GCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTG
TTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCT
CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACA
GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT
GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC
ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
TAG (SEQ ID NO: 212).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 73 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACAT
GCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCG
TTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGC

CTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGG
GGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATC
GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA
TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 214).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; và SEQ ID NO: 217 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 219; và SEQ ID

NO: 220 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 211 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 71; polynucleotit SEQ ID NO: 212 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72; polynucleotit SEQ ID NO: 213 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 73; polynucleotit SEQ ID NO: 214 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; và SEQ ID NO: 217) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 71 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 219; và SEQ ID NO: 220) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 73 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab8, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab8 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 212 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 72 và polynucleotit SEQ ID NO: 214 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 74.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab8 sau khi

biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab8 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab8 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab9

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 81 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT
ATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT
ATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCAC
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG

CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC
ACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC
GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA
CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGTTAG (SEQ ID NO: 222).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 83 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACAT
GCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGG
CCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84 dưới đây:
CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCT
GACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCA
GTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTG
GTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACC
ATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCAGTCTGACA
ACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCC
GGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTT
CCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG
GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACT
CAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCT
CAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGG

GCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG
GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCC
ACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCC
CCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACAT
GCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCA
GGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCC
TCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGA
GAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAA
CCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG
CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC
GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGAT
GCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC
GGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; và SEQ ID NO: 227 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; và SEQ ID NO: 230 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của

sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 221 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 81; polynucleotit SEQ ID NO: 222 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82; polynucleotit SEQ ID NO: 223 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83; polynucleotit SEQ ID NO: 224 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; và SEQ ID NO: 227) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID số: 81 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; và SEQ ID NO: 230) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 83 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab9, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab9 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 222 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 82 và polynucleotit SEQ ID NO: 224 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 84.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab9 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab9 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab9 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội)

và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab10

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 91 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 231).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC

CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 232).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 93 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACAT
GCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCA
TTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGG
GGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATC
GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC

ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA
AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA
TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 234).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; và SEQ ID NO: 237 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 91 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; và SEQ ID NO:240 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 231 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ

có SEQ ID NO: 91; polynucleotit SEQ ID NO: 232 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; polynucleotit SEQ ID NO: 233 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93; polynucleotit SEQ ID NO: 234 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; và SEQ ID NO: 237) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 91 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; và SEQ ID NO: 240) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 93 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab10, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab10 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 232 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 92 và polynucleotit SEQ ID NO: 234 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 94.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab10 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab10 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab10 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab11

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 101 dưới đây:

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT
ATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102 dưới đây:

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAG
CACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTA
CCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCT
ATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTG
GATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTGACGATG
CTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTT
TGTTTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCAC
CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG
CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTAC
AGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC
ACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGAC
GCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCA
CCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAG
TGTTAG (SEQ ID NO: 242).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 103 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATAT
GCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGG
CCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104 dưới đây:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATC
CCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATAT
GCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCA
TTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCAGTCTG
ACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGG
CCCGGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGT
CTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCT
GGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG

GAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG
ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT
CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 246; và SEQ ID NO: 247 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 101 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; và SEQ ID NO: 250 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 241 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 101; polynucleotit SEQ ID NO: 242 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102; polynucleotit SEQ ID NO: 243 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi

nặng có SEQ ID NO: 103; polynucleotit SEQ ID NO: 244 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 246; và SEQ ID NO: 247) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 101 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; và SEQ ID NO: 250) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 103 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab11, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab11 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 242 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 102 và polynucleotit SEQ ID NO: 244 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 104.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab11 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab11 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab11 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab12

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng

chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 111 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 251).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 252).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 113 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTC
CCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACAT
GCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCA
TTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTC
ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAACAGC
CTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGG
GGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATC
GGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGC
CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTG
GAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACA
GTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAG
CTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACA
CCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACA
TGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTC
ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAA
CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGG
AGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGC
ACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAA
GCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCC
CCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA

AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA
TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC
ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT
GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 254).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; và SEQ ID NO: 257 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 111 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; và SEQ ID NO: 260 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 251 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 111; polynucleotit SEQ ID NO: 252 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112; polynucleotit SEQ ID NO: 253 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113; polynucleotit SEQ ID NO: 254 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; và SEQ ID NO: 257) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 111 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112; và các

polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; và SEQ ID NO: 260) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 113 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab12, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab12 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 252 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 112 và polynucleotit SEQ ID NO: 254 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 114.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab12 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab12 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab12 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab13

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 121 dưới đây:

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGA
GACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAAC

GCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATC
TATGATGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGT
GGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTT
GCTTTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122 dưới đây:

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGA
GACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAAC
GCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATC
TATGATGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGT
GGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGTGTGACGAT
GCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTT
GCTTTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 262).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 123 dưới đây:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATC
CCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAAT
GTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCA
TTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGA
TTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGT

CTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTG
TGGGGCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124 dưới đây:

AGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTG
ACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGG
TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTA
CAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCT
CCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGAATAGTCTGA
CAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGG
GCCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGG
TCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCC
TGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGA
ACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGT
CCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCT
TGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
AAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATG
CCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTT
CCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAC
ATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACT
GGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAG
GAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC
CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCC
GAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG
AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATC
GCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCA
CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTG

ATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCT CCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 264).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; và SEQ ID NO: 267 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 121 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; và SEQ ID NO: 270 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 261 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 121; polynucleotit SEQ ID NO: 262 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122; polynucleotit SEQ ID NO: 263 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123; polynucleotit SEQ ID NO: 264 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; và SEQ ID NO: 267) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 121 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; và SEQ ID NO: 270) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 123 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab13, các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab13 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 262 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 122 và polynucleotit SEQ ID NO: 264 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 124.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab13 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab13 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab13 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Kháng thể Ab14

Sáng chế còn đề xuất các polynucleotit mã hóa polypeptit kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ biến đổi có SEQ ID NO: 131 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT

TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 271).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132 dưới đây:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC
AGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTAC
CTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTA
TTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGG
ATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGT
TGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTT
GTTTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC
CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA
GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA
CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG
CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCAC
CCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGT
GTTAG (SEQ ID NO: 272).

Theo một phương án khác của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng biến đổi có SEQ ID NO: 133 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273).

Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, trình tự polynucleotit mã hóa trình tự polypeptit chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134 dưới đây:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGG
GTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTA
CATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAG
TCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGA
TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAATGAAC
AGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATC
TGGGGCCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCC
ATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGC
GGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTC
GTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCT
ACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAG
CAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCA
ACACCAAGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCAC
ACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTC
CTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAG
GTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTT
CAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC
GGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC
CTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA
CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC
AGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATG
ACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC
GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACA
AGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCC
CTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 274).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; và SEQ ID NO: 277 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 131 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một hoặc nhiều trình tự polynucleotit có SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; và SEQ ID NO: 280 mà tương ứng với các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 133 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134.

Sáng chế còn dự liệu các trình tự polynucleotit bao gồm một hoặc nhiều trình tự polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể được mô tả ở đây. Theo một phương án của sáng chế, các polynucleotit mã hóa các đoạn kháng thể có tính đặc hiệu liên kết với CGRP bao gồm hoặc theo cách khác chứa, một, hai, ba hoặc nhiều polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể hơn nữa, trong đó có tất cả các polynucleotit mã hóa đoạn kháng thể dưới đây: polynucleotit SEQ ID NO: 271 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 131; polynucleotit SEQ ID NO: 272 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132; polynucleotit SEQ ID NO: 273 mã hóa trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 133; polynucleotit SEQ ID NO: 274 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134; các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; và SEQ ID NO: 277) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 131 hoặc trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132; và các polynucleotit mã hóa các vùng xác định tính bổ sung (SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; và SEQ ID NO: 280) của trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có SEQ ID NO: 133 hoặc trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các polynucleotit của sáng chế bao gồm hoặc theo cách khác chứa, các polynucleotit mã hóa đoạn Fab (đoạn liên kết đoạn kháng nguyên) có tính đặc hiệu liên kết đối với CGRP. Liên quan đến kháng thể Ab14,

các polynucleotit mã hóa kháng thể Ab14 có độ dài đầy đủ bao gồm hoặc theo cách khác chứa, polynucleotit SEQ ID NO: 272 mã hóa trình tự chuỗi nhẹ có SEQ ID NO: 132 và polynucleotit SEQ ID NO: 274 mã hóa trình tự chuỗi nặng có SEQ ID NO: 134.

Một phương án khác của sáng chế dự liệu những polynucleotit được sát nhập vào vectơ biểu hiện để biểu hiện ở các tế bào động vật có vú như CHO, NSO, HEK-293, hoặc ở các hệ nấm, côn trùng hoặc vi sinh vật như các tế bào nấm men như nấm men *Pichia*. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*. Theo một phương án của sáng chế được mô tả trong tài liệu này (dưới đây), các đoạn Fab có thể được tạo ra bằng quá trình tiêu hóa bằng enzym (ví dụ, papain) Ab14 sau khi biểu hiện polynucleotit có độ dài đầy đủ ở vật chủ thích hợp. Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP như Ab14 hoặc các đoạn Fab của chúng có thể được tạo ra thông qua quá trình biểu hiện polynucleotit Ab14 ở các tế bào động vật có vú như tế bào CHO, NSO hoặc tế bào HEK 293, các hệ nấm, côn trùng, hoặc hệ vi sinh vật như các tế bào nấm men (ví dụ, nấm men lưỡng bội như *Pichia* lưỡng bội) và các chủng nấm men khác. Loài *Pichia* thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, *Pichia pastoris*.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm polynucleotit mã hóa trình tự axit amin V_H của kháng thể kháng CGRP được chọn từ SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123, hoặc 133, hoặc mã hóa biến thể của nó trong đó ít nhất một gốc khung (gốc FR) đã được thế bằng axit amin có mặt ở vị trí tương ứng trong polypeptit V_H của kháng thể kháng CGRP thỏ hoặc sự thay thế axit amin kiểu bảo toàn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự polynucleotit mã hóa trình tự axit amin V_L của kháng thể kháng CGRP là 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121, hoặc 131, hoặc mã hóa biến thể của nó trong đó ít nhất một gốc khung (gốc FR) đã được thế bằng axit amin có mặt ở vị trí tương ứng trong polypeptit V_L của kháng thể kháng CGRP thỏ hoặc sự thay thế axit amin kiểu bảo toàn.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều polynucleotit dị tương đồng chứa trình tự mã hóa các polypeptit nằm trong SEQ ID NO: 1 và SEQ ID NO: 3; SEQ ID NO: 11 và SEQ ID NO: 13; SEQ ID NO: 21 và SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 31 và SEQ ID NO: 33; SEQ ID NO: 41 và SEQ ID NO: 43; SEQ ID NO: 51 và SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 61 và SEQ ID NO: 63; SEQ ID NO: 71 và SEQ ID NO: 73; SEQ ID NO: 81 và SEQ ID NO: 83; SEQ ID NO: 91 và SEQ ID NO: 93; SEQ ID NO: 101 và SEQ ID NO: 103; SEQ ID NO: 111 và SEQ ID NO: 113; SEQ ID NO: 121 và SEQ ID NO: 123; hoặc SEQ ID NO: 131 và SEQ ID NO: 133.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất polynucleotit được phân lập có chức năng biểu hiện polypeptit chứa ít nhất một polypeptit CDR được dẫn xuất từ kháng thể kháng CGRP trong đó một mình polypeptit được biểu hiện đã nêu liên kết đặc hiệu CGRP hoặc liên kết đặc hiệu CGRP khi được biểu hiện kèm với một trình tự polynucleotit khác có chức năng biểu hiện polypeptit chứa ít nhất một polypeptit CDR được dẫn xuất từ kháng thể kháng CGRP trong đó ít nhất một CDR đã nêu được chọn từ những loại nằm trong các polypeptit V_L hoặc V_H có SEQ ID NO: 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 51, 53, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131, hoặc SEQ ID NO:133.

Các tế bào chủ và vectơ bao gồm polynucleotit đã nêu cũng được dự liệu.

Sáng chế còn dự liệu các vectơ bao gồm trình tự polynucleotit mã hóa các trình tự polypeptit vùng biến đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, cũng như các vùng xác định tính bổ sung (CDR, hay vùng siêu biến) riêng biệt, như được nêu ra ở đây, cũng như các tế bào chủ bao gồm trình tự vectơ đã nêu. Theo một phương án của sáng chế, tế bào chủ là tế bào nấm men. Theo một phương án khác của sáng chế, tế bào chủ nấm men thuộc về chi *Pichia*.

Sàng lọc và phân lập tế bào B

Theo một phương án, sáng chế dự liệu việc điều chế và phân lập quần thể vô tính của các tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên mà có thể được sử dụng để phân lập ít nhất một tế bào đặc hiệu với kháng nguyên CGRP, tế bào này có thể được sử dụng để sản xuất kháng thể đơn dòng chống CGRP, kháng thể này đặc hiệu với kháng nguyên CGRP mong muốn, hoặc trình tự axit nucleic tương ứng với kháng thể như vậy. Các

phương pháp điều chế và phân lập quần thể vô tính của các tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên đã nêu thì được chỉ dẫn, ví dụ, trong Công bố patent Mỹ số US 2007/0269868 cấp cho Carvalho-Jensen *et al.*, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn. Các phương pháp điều chế và phân lập quần thể vô tính của các tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên đã nêu thì cũng được chỉ dẫn ở đây trong các ví dụ. Các phương pháp "làm giàu" quần thể tế bào theo kích cỡ hoặc mật độ thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Xem, ví dụ, patent Mỹ 5,627,052. Có thể sử dụng các bước này, ngoài việc làm giàu quần thể tế bào bằng tính đặc hiệu kháng nguyên.

Các phương pháp nhân tính hóa kháng thể

Theo một phương án khác, sáng chế dự liệu phương pháp nhân tính hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể. Phương pháp nhân tính hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể mà có thể áp dụng được cho các kháng thể kháng CGRP thì được chỉ dẫn, ví dụ, trong Công bố Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2009/0022659 cấp cho Olson *et al.*, và trong patent Mỹ số 7,935,340 cấp cho Garcia-Martinez *et al.*, các phần bộc lộ của mỗi tài liệu này thì được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Phương pháp sản xuất các kháng thể và các đoạn của chúng

Theo một phương án khác, sáng chế dự liệu phương pháp sản xuất các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng. Phương pháp sản xuất các kháng thể kháng CGRP và các đoạn của chúng được tiết từ chủng đa bội, tốt hơn, nếu là chủng lưỡng bội hoặc chủng tứ bội của nấm men có khả năng giao phối thì được chỉ dẫn, ví dụ, trong Công bố Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US 2009/0022659 cấp cho Olson *et al.*, và trong patent Mỹ số 7,935,340 cấp cho Garcia-Martinez *et al.*, các phần bộc lộ của mỗi tài liệu này thì được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp khác của việc sản xuất kháng thể thì đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, hiện giờ, các phương pháp sản xuất kháng thể thể khảm thì đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, patent Mỹ số 4,816,567 cấp cho Cabilly *et al.*; Morrison et al., P. N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. et al., Nature,

312:643-46 (1984), các phần bộc lộ của mỗi tài liệu này thì được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Cũng vậy, hiện giờ, các phương pháp khác của việc sản xuất kháng thể được nhân tính hóa thì đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ, patent Mỹ các số 5,530,101, 5,585,089, 5,693,762, và 6,180,370 cấp cho Queen *et al*; patent Mỹ các số 5,225,539 và 6,548,640 cấp cho Winter; patent Mỹ các số 6,054,297, 6,407,213 và 6,639,055 cấp cho Carter *et al*; patent Mỹ số 6,632,927 cấp cho Adair; Jones, P.T. *et al*, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., *et al*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, *et al*, Science, 239:1534-36 (1988), các phần bộc lộ của mỗi tài liệu này thì được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Cũng có thể sản xuất các polypeptit kháng thể của sáng chế có tính đặc hiệu liên kết CGRP bằng cách kiến tạo, bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, vectơ biểu hiện chứa operon và trình tự ADN mã hóa chuỗi nặng kháng thể mà trong đó trình tự ADN mã hóa các CDR cần thiết cho tính đặc hiệu kháng thể là được dẫn xuất từ nguồn tế bào không phải của người, tốt hơn, nếu là nguồn tế bào B thỏ, trong khi trình tự ADN mã hóa các phần còn lại của chuỗi kháng thể là được dẫn xuất từ nguồn tế bào người.

Vectơ biểu hiện thứ hai được sản xuất bằng cách sử dụng những phương tiện thông thường tương tự đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, vectơ biểu hiện đã nêu chứa operon và trình tự ADN mã hóa chuỗi nhẹ kháng thể mà trong đó trình tự ADN mã hóa các CDR cần thiết cho tính đặc hiệu kháng thể là được dẫn xuất từ nguồn tế bào không phải của người, tốt hơn, nếu là nguồn tế bào B thỏ, trong khi trình tự ADN mã hóa các phần còn lại của chuỗi kháng thể là được dẫn xuất từ nguồn tế bào người.

Các vectơ biểu hiện được chuyển nhiễm vào tế bào chủ bằng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra tế bào chủ được chuyển nhiễm, tế bào chủ được chuyển nhiễm đã nêu được nuôi cấy bằng các kỹ thuật thông thường đã biết rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này để tạo ra polypeptit kháng thể đã nêu.

Tế bào chủ có thể được đồng chuyển nhiễm với hai vectơ biểu hiện được mô tả trên đây, vectơ biểu hiện thứ nhất chứa ADN mã hóa operon và polypeptit được dẫn xuất từ chuỗi nhẹ và vectơ thứ hai chứa ADN mã hóa operon và polypeptit được dẫn xuất từ chuỗi nặng. Hai vectơ này chứa các gen đánh dấu có thể chọn lựa được khác nhau, nhưng tốt hơn, nếu đạt được mức biểu hiện về cơ bản là bằng nhau của các polypeptit của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Theo cách khác, có thể sử dụng vectơ đơn lẻ, vectơ này bao gồm ADN mã hóa cả polypeptit chuỗi nặng và polypeptit chuỗi nhẹ. Các trình tự ghi mã của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể bao gồm ADN bổ trợ, ADN hệ gen hoặc cả hai.

Các tế bào chủ được sử dụng để biểu hiện polypeptit kháng thể có thể là tế bào vi khuẩn như *E. coli*, hoặc tế bào có nhân thực như *P. pastoris*. Theo một phương án của sáng chế, có thể sử dụng tế bào động vật có vú thuộc loại đã được xác định rõ vì mục đích này, như tế bào u tủy, dòng tế bào buồng trứng chuột túi má Trung Quốc (CHO), dòng tế bào NSO hoặc dòng tế bào HEK293.

Các phương pháp tổng quát mà nhờ đó các vectơ có thể được kiến tạo, các phương pháp chuyển nhiễm cần thiết để tạo ra tế bào chủ và các phương pháp nuôi cấy cần thiết để tạo ra các polypeptit kháng thể từ các tế bào chủ đã nêu đều bao gồm các kỹ thuật thông thường. Mặc dầu, tốt hơn, nếu dòng tế bào được sử dụng để sản xuất kháng thể là dòng tế bào động vật có vú, nhưng theo cách khác, có thể sử dụng dòng tế bào thích hợp bất kỳ khác, như dòng tế bào vi khuẩn như chủng vi khuẩn được dẫn xuất từ *E. coli*, hoặc dòng tế bào nấm men.

Tương tự, một khi đã được sản xuất, các polypeptit kháng thể có thể được tinh chế theo các quy trình tiêu chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, lọc theo dòng chảy ngang, kết tủa bằng amoni sulphat, sắc ký cột ái lực và các phương pháp tương tự.

Các polypeptit kháng thể được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng cho việc thiết kế và tổng hợp chất bắt chước peptit hoặc chất bắt chước không peptit mà hữu ích cho các ứng dụng trị liệu tương tự với các polypeptit kháng thể của sáng chế. Xem, ví dụ, Saragobi *et al.*, Science, 253:792-795 (1991), các nội dung của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn.

Thử nghiệm sàng lọc

Sáng chế còn bao gồm thử nghiệm sàng lọc được thiết kế để trợ giúp trong việc nhận diện các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP ở các bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP.

Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, được sử dụng để phát hiện sự có mặt của CGRP trong mẫu sinh học thu được từ bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP. Sự có mặt của CGRP, hoặc các mức tăng cao của nó khi so với mức CGRP trước khi bệnh trong mẫu sinh học có thể so sánh được, có thể có lợi trong việc chẩn đoán bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP.

Một phương án khác của sáng chế đưa ra thử nghiệm chẩn đoán hoặc thử nghiệm sàng lọc để trợ giúp trong việc chẩn đoán các bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP ở các bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP được nhận diện ở đây, bao gồm việc thực hiện thử nghiệm mức biểu hiện CGRP trong mẫu sinh học từ bệnh nhân đã nêu bằng cách sử dụng kháng thể kháng CGRP được cải biến sau dịch mã hoặc đoạn liên kết của nó. Kháng thể kháng CGRP hoặc đoạn liên kết của nó có thể được cải biến sau dịch mã để chứa phần có thể phát hiện được như được nêu trên đây trong sáng chế này.

Mức CGRP trong mẫu sinh học được xác định bằng cách sử dụng kháng thể kháng CGRP được cải biến hoặc đoạn liên kết của nó như được nêu ra ở đây, và so sánh mức CGRP trong mẫu sinh học với mức CGRP tiêu chuẩn (ví dụ, mức này trong các mẫu sinh học bình thường). Bác sĩ lâm sàng có trình độ trung bình sẽ hiểu rằng một số biến thiên có thể tồn tại giữa các mẫu sinh học bình thường, và sẽ để ý xem xét vấn đề đó khi đánh giá các kết quả. Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP của sáng chế có thể được sử dụng để đặt mối tương quan giữa mức biểu hiện CGRP với một giai đoạn cụ thể của quá trình phát triển ung thư. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể đo CGRP ở nhiều đối tượng khác nhau để thiết lập các khoảng biểu hiện CGRP mà tương ứng với các giai đoạn được xác định về mặt lâm sàng của quá trình phát triển ung thư. Các khoảng này sẽ cho phép người thực hành chuyên môn có trình độ trung bình đo CGRP ở đối tượng được chẩn đoán là

mắc bệnh ung thư và đặt mối tương quang các mức ở mỗi đối tượng với khoảng mà tương ứng với một giai đoạn nào đó của bệnh ung thư đã nêu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng bằng cách đo CGRP ở bệnh nhân ở các khoảng thời gian gián cách khác nhau, có thể xác định được sự tiến triển của bệnh ung thư.

Thử nghiệm được đề cập trên đây cũng có thể hữu ích trong việc theo dõi bệnh hoặc rối loạn, trong đó mức CGRP thu được trong mẫu sinh học từ bệnh nhân được cho là có bệnh hoặc rối loạn gắn liền với CGRP được đem so sánh với mức CGRP trong các mẫu sinh học trước từ cùng một bệnh nhân, để xác định xem liệu mức CGRP ở bệnh nhân đã nêu có thay đổi với, ví dụ, chế độ điều trị hay không.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phân tích hình ảnh *in vivo* có tác dụng phát hiện sự có mặt của các tế bào có chức năng biểu hiện CGRP bao gồm việc cho dùng một lượng hữu hiệu chẩn đoán của chế phẩm chẩn đoán. Phương pháp phân tích hình ảnh *in vivo* đã nêu thì hữu ích đối với việc phát hiện hoặc phân tích hình ảnh di căn hoặc khối u biểu hiện CGRP, ví dụ, và có thể là hữu ích trong vai trò là một phần của chế độ dự định cho việc thiết kế phác đồ điều trị ung thư hữu hiệu. Phác đồ điều trị có thể bao gồm, ví dụ, một hoặc nhiều liệu pháp trong số liệu pháp bức xạ, liệu pháp hóa học, liệu pháp xytokin, liệu pháp gen, và liệu pháp kháng thể, cũng như kháng thể kháng CGRP hoặc đoạn của nó.

Sáng chế còn đề cập đến kit dùng để phát hiện sự liên kết kháng thể kháng CGRP của sáng chế vào CGRP. Cụ thể, kit này có thể được sử dụng để phát hiện sự có mặt của CGRP có tính phản ứng đặc hiệu với kháng thể kháng CGRP của sáng chế hoặc đoạn có tính phản ứng miễn dịch của nó. Kit này có thể còn bao gồm kháng thể được liên kết vào cơ chất, kháng thể thứ cấp có tính phản ứng với kháng nguyên và chất phản ứng để phát hiện phản ứng của kháng thể thứ cấp với kháng nguyên. Kit như vậy có thể là kit ELISA và có thể bao gồm cơ chất, kháng thể sơ cấp và kháng thể thứ cấp khi thích hợp, và các chất phản ứng cần thiết bất kỳ khác như phần có thể phát hiện được, cơ chất enzym và chất phản ứng màu, ví dụ như được mô tả ở đây. Kit chẩn đoán cũng có thể ở dạng kit thấm tách miễn dịch. Kit chẩn đoán cũng có thể ở dạng kit phát quang hóa học (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). Kit chẩn đoán cũng có thể là kit phát hiện trên cơ sở lantanoit (PerkinElmer, San Jose, CA).

Bác sĩ lâm sàng có trình độ trung bình sẽ hiểu rằng mẫu sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, huyết thanh, huyết tương, nước tiểu, nước bọt, chất nhầy, dịch màng phổi, hoạt dịch và dịch tủy sống.

Phương pháp giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP. Cũng có thể cho các bệnh nhân cần đến việc điều trị các bệnh và rối loạn gắn liền với CGRP dùng các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng, cũng như các dạng kết hợp dưới dạng dược phẩm theo lượng hữu hiệu trị liệu như được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, bệnh đau nửa đầu (có hoặc không có tiền triệu), sụt cân, bệnh ung thư hoặc khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự tăng trưởng của khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự sống sót khối u, đau, đau nửa đầu liệt nửa người, đau đầu từng đợt, đau thần kinh migren, đau đầu mãn tính, đau đầu do căng thẳng, đau đầu thông thường, nóng bừng, đau nửa đầu kịch phát mãn tính, đau đầu thứ phát do một vấn đề tiềm ẩn về cấu trúc trong đầu hoặc cổ, đau thần kinh sọ, đau đầu do xoang (như, ví dụ, gắn liền với viêm xoang), và bệnh đau nửa đầu hoặc đau đầu do dị ứng gây ra.

Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng và/hoặc với một tác nhân thứ hai, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, danh mục không hạn chế về các bệnh và rối loạn dưới đây: đau, đau do viêm, đau sau phẫu thuật do rạch, hội chứng đau từng vùng phức tạp, đau do bệnh ung thư, đau do ung thư xương nguyên phát hoặc di căn, đau do gãy xương, đau mãn tính, đau do gãy xương trong bệnh loãng xương, đau do bỏng, chứng loãng xương, đau khớp do bệnh gút, đau bụng, đau gắn liền với cơn tán huyết do hồng cầu liềm, và chứng đau do cảm thụ thần

kinh khác, cũng như canxinom tế bào gan, ung thư vú, xơ gan, đau xuất phát từ thần kinh, đau do bệnh thần kinh, đau do cảm thụ thần kinh, đau dây thần kinh sinh ba, viêm dây thần kinh sau khi nhiễm ecpet, đau ảo chi, đau xơ cơ, đau lúc hành kinh, đau buồng trứng, loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, đau xuất phát từ thần kinh, viêm xương-khớp hoặc đau do viêm đa khớp dạng thấp, đau lưng dưới, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh tọa, hoặc đau hoặc đau nội tạng gắn liền với: chứng trào ngược dạ dày-thực quản, khó tiêu, hội chứng ruột kích thích, chứng kích thích ruột kết, ruột kết co cứng, viêm ruột kết niêm dịch, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm ruột hồi, viêm loét ruột kết, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, chu kỳ kinh, đau đẻ, mãn kinh, viêm tuyến tiền liệt, viêm tụy, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, trong đó có viêm khe bàng quang (IC), phẫu thuật gắn liền với ruột hồi, viêm túi thừa, viêm phúc mạc, viêm ngoại tâm mạc, viêm gan, viêm ruột thừa, viêm ruột kết, viêm túi mật, lạc màng trong tử cung, viêm tụy cấp tính và/hoặc mãn tính, nhồi máu cơ tim, đau thận, đau màng phổi, viêm tuyến tiền liệt, đau vùng chậu, chấn thương xảy ra cho một cơ quan nào đó, đau mãn tính do nhận cảm đau, đau mãn tính do bệnh thần kinh, đau mãn tính do viêm, đau xơ cơ, đau thấu và đau dai dẳng, và đau do bệnh ung thư phát sinh từ tình trạng ác tính hoặc từ bệnh ung thư mà tốt hơn, nếu được chọn từ một hoặc nhiều bệnh trong số: canxinom tuyến ở mô tuyến, u nguyên bào ở mô phôi của các cơ quan, canxinom ở mô biểu mô, bệnh bạch cầu ở mô tạo tế bào máu, u bạch huyết ở mô bạch huyết, u tủy ở tủy xương, sacôm ở mô liên kết hoặc mô hỗ trợ, ung thư tuyến thượng thận, u bạch huyết liên quan đến AIDS, thiếu máu, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư não, ung thư vú, khối u carcinoit, ung thư cổ tử cung, liệu pháp hóa học, ung thư ruột kết, chứng giảm tế bào máu, ung thư màng trong tử cung, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu, ung thư cổ, ung thư gan-mật, ung thư thận, bệnh bạch cầu, ung thư gan, ung thư phổi, u bạch huyết, bệnh Hodgkin, u bạch huyết, bệnh không phải Hodgkin, khối u hệ thần kinh, ung thư miệng, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp, ung thư niệu đạo, ung thư xương, ung thư sacôm của mô liên kết, ung thư của mô xương, ung thư của tế bào tạo máu, ung thư của tủy xương, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư xương nguyên phát hoặc thứ phát, khối u di căn vào xương, khối u thâm

nhiễm dây thần kinh và tạng rỗng, khối u gần cấu trúc dây thần kinh. Tốt hơn nữa, nếu đau do bệnh ung thư bao gồm đau nội tạng, tốt hơn, nếu là đau nội tạng phát sinh từ ung thư tuyến tụy và/hoặc di căn ở vùng bụng. Tốt hơn nữa, nếu đau do bệnh ung thư bao gồm đau thân thể, tốt hơn, nếu là đau thân thể do một hoặc nhiều bệnh trong số ung thư xương, tình trạng di căn ở xương, đau sau phẫu thuật, ung thư sacôm của mô liên kết, ung thư của mô xương, ung thư tế bào tạo máu của tủy xương, đa u tủy, bệnh bạch cầu, ung thư xương nguyên phát hoặc thứ phát.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng và/hoặc với một tác nhân thứ hai, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, danh mục không hạn chế về các bệnh và rối loạn dưới đây: bệnh ung thư hoặc khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự tăng trưởng của khối u, quá trình tạo mạch gắn liền với bệnh ung thư hoặc sự sống sót khối u.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng và/hoặc với một tác nhân thứ hai, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, danh mục không hạn chế về các bệnh và rối loạn dưới đây: đau xuất phát từ thần kinh, đau do bệnh thần kinh hoặc đau do cảm thụ thần kinh. Đau do bệnh thần kinh có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau dây thần kinh sinh ba, viêm dây thần kinh sau khi nhiễm ecpet, đau ảo chi, đau xơ cơ, đau lúc hành kinh, đau buồng trứng, loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ và đau xuất phát từ thần kinh. Theo các phương án ưu tiên khác nữa, viêm xương-khớp hoặc đau do viêm đa khớp dạng thấp, đau lưng dưới, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh tọa và chứng đau do bệnh thần kinh khác.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn của chúng và/hoặc với một tác nhân thứ hai, là hữu ích đối với việc giảm nhẹ hoặc làm giảm các triệu chứng của, hoặc điều trị, hoặc phòng ngừa, danh mục không hạn chế về các bệnh và rối loạn dưới đây: chứng bàng quang quá hoạt động và các tình trạng tiết niệu khác, chứng trào ngược dạ dày-thực quản và đau nội tạng gắn liền với chứng trào ngược dạ dày-thực quản, khó tiêu, hội chứng ruột kích

thích, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm ruột hồi, viêm loét ruột kết, cơn đau quặn thận do sỏi, đau bụng kinh, viêm bàng quang, chu kỳ kinh, đau đẻ, mãn kinh, viêm tuyến tiền liệt, bệnh ngứa hoặc viêm tụy. Đồng thời, các kháng thể CGRP đối tượng và các đoạn kháng thể có thể được sử dụng một mình hoặc cùng với các hoạt chất khác, ví dụ, các chất giảm đau opioit và chất giảm đau opioit như NSAID để tạo ra tác dụng giảm đau hoặc để làm tăng tính hiệu quả của chất giảm đau khác hoặc để phòng ngừa hoặc làm giảm tình trạng dung nạp với một chất giảm đau cụ thể như morphin hoặc các chất giảm đau opioit liên quan. Bằng chứng về vai trò của CGRP trong việc phong bế/đảo ngược mức phát triển của chứng mất cảm giác đau do morphin gây ra: thực tế là CGRP8-37 và chất đối kháng thụ thể CGRP (BIBN4096BS) theo báo cáo, có tác dụng phòng ngừa/đảo ngược mức phát triển của tình trạng dung nạp morphin -(Powell et al., 2000 J Brit J Pharmacol (131):875; Menard et al., 1996 J Neurosci (16):2342; Wang et al., 2009 FASEB J (23):2576; Wang et al., 2010 Pain (151):194)

Các kháng thể đối tượng về tiềm năng có thể được kết hợp với chất giảm đau opioit hoặc NSAID bất kỳ hoặc chất giảm đau khác, kháng thể tiềm năng khác, để làm tăng hoặc nâng cao hiệu quả xử trí đau, hoặc để đảo ngược hoặc ức chế tình trạng dung nạp đối với chất giảm đau như hợp chất giảm đau opioit. Điều này cho phép dùng các hợp chất giảm đau như vậy trong khoảng thời gian lâu hơn hoặc ở mức liều giảm nhờ đó về tiềm năng giảm bớt các tác dụng phụ bất lợi gắn liền với các hợp chất đó.

Thuật ngữ "chất giảm đau opioit" ở đây được dùng để chỉ tất cả các loại thuốc, tự nhiên hoặc tổng hợp, có tác dụng giống morphin. Các chất giảm đau opioit tổng hợp và bán tổng hợp là những dẫn xuất của năm nhóm hợp chất hóa học: phenantren; phenylheptylamin; phenylpiperidin; morphinan; và benzomorphan, tất cả các loại này đều nằm trong phạm vi của thuật ngữ đó. Các chất giảm đau opioit tiêu biểu bao gồm codein, dihydrocodein, diaxetylmorphin, hydrocodon, hydromorphon, levorphanol, oxymorphon, alfentanil, buprenorphin, butorphanol, fentanyl, sufentanyl, meperidin, methadon, nalbuphin, propoxyphen và pentazoxin hoặc các muối dược dụng của chúng.

Thuật ngữ "NSAID" được dùng để chỉ hợp chất chống viêm không steroit. NSAID được phân loại vì khả năng ức chế xyclooxygenaza của chúng. Xyclooxygenaza 1 và xyclooxygenaza 2 là hai dạng đồng đẳng chính của xyclooxygenaza và hầu hết NSAID tiêu chuẩn là những chất ức chế hỗn hợp của hai dạng đồng đẳng. Hầu hết NSAID tiêu chuẩn rơi vào một trong năm loại cấu trúc dưới đây: (1) các dẫn xuất axit propionic, như ibuprofen, naproxen, naprosyn, diclofenac và ketoprofen; (2) các dẫn xuất axit axetic, như tolmetin và slindac; (3) các dẫn xuất axit fenamic, như axit mefenamic và axit meclofenamic; (4) các dẫn xuất axit biphenylcarboxylic, như diflunisal và flufenisal; và (5) các oxicam, như piroxim, sudoxicam và isoxicam. Một nhóm NSAID khác đã được mô tả, nhóm này ức chế một cách chọn lọc xyclooxygenaza 2. Chất ức chế cox-2 (xyclooxygenaza 2) đã được mô tả, ví dụ, trong patent Mỹ các số 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944; và 5,130,311, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Chất ức chế COX-2 tiêu biểu cụ thể bao gồm celecoxib (SC-58635), DUP-697, flosulide (CGP-28238), meloxicam, axit 6-metoxy-2 naphtylaxetic (6-MNA), rofecoxib, MK-966, nabumeton (tiền dược chất của 6-MNA), nimesulide, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; hoặc các dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, có thể dùng aspirin và/hoặc axetaminophen cùng với kháng thể CGRP đối tượng hoặc đoạn kháng thể này. Aspirin là một loại hợp chất chống viêm không steroit khác.

Các bệnh và rối loạn không hạn chế tiêu biểu mà có thể điều trị được và/hoặc phòng ngừa được bằng cách cho dùng các kháng thể CGRP của sáng chế bao gồm, đau do tình trạng bất kỳ gắn liền với đau xuất phát từ thần kinh, đau do bệnh thần kinh, đau do viêm, đau do nhiệt hoặc đau do cảm thụ thần kinh. Tốt hơn, nếu rối loạn này là gắn liền với mức CGRP tăng cao ở vị trí đau. Theo các phương án cụ thể của chứng đau do bệnh thần kinh, tốt hơn, nếu điều trị tình trạng đau dây thần kinh sinh ba xuất chiếu, viêm dây thần kinh sau khi nhiễm ecpet, đau ảo chi, đau xơ cơ, loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ và tình trạng đau xuất phát từ thần kinh. Theo các phương án khác, tốt hơn, nếu điều trị chứng đau do bệnh ung thư, cụ thể là, đau do bệnh ung thư xương, viêm xương-khớp hoặc đau do viêm đa khớp dạng thấp, đau lưng dưới, đau sau phẫu

thuật do rạch, đau do gãy xương, đau do gãy xương trong bệnh loãng xương, chứng loãng xương, đau khớp do bệnh gút, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau thần kinh tọa, đau gắn liền với cơn tán huyết do hồng cầu liềm, đau nửa đầu, và chứng đau do bệnh thần kinh và/hoặc đau do cảm thụ thần kinh khác. Vì vậy, sáng chế bao gồm các phương pháp điều trị, phòng ngừa, và/hoặc giảm nhẹ bệnh hoặc rối loạn bất kỳ gắn liền với hoạt tính CGRP hoặc sự điều hòa tăng CGRP (trong đó có tình trạng bất kỳ trong số các bệnh, rối loạn và tình trạng tiêu biểu được đề cập trên đây) thông qua việc sử dụng các kháng thể và các đoạn kháng thể của sáng chế. Các phương pháp trị liệu của sáng chế bao gồm việc cho đối tượng dùng dạng chế phẩm bất kỳ bao gồm kháng thể kháng CGRP như được bộc lộ ở đây một mình hoặc kèm với một hoạt chất khác.

Đối tượng mà được cho dùng dạng dược phẩm này có thể là, ví dụ, người hoặc động vật không phải là người bất kỳ mà cần đến việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc làm giảm như vậy, hoặc theo cách khác, đối tượng sẽ được lợi từ việc ức chế hoặc giảm nhẹ hoạt tính do CGRP tác động. Ví dụ, đối tượng này có thể là cá thể mà được chẩn đoán là mắc, hoặc người được cho là có nguy cơ bị tình trạng bất kỳ trong số các bệnh hoặc rối loạn được đề cập trên đây. Sáng chế còn bao gồm việc sử dụng dạng bất kỳ trong số các dạng dược phẩm được bộc lộ ở đây trong sản xuất dược phẩm dùng cho việc điều trị, phòng ngừa và/hoặc làm giảm bệnh hoặc rối loạn bất kỳ gắn liền với hoạt tính CGRP (trong đó có tình trạng bất kỳ trong số các bệnh, rối loạn và tình trạng tiêu biểu được đề cập trên đây).

Phương thức dùng thuốc

Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, cũng như các dạng kết hợp của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể đã nêu, được đem cho đối tượng dùng ở nồng độ là từ 0,1 đến 100,0mg/kg thể trọng của đối tượng tiếp nhận. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, cũng như các dạng kết hợp của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể đã nêu, được đem cho đối tượng dùng ở mức nồng độ là 0,4mg/kg thể trọng của đối tượng tiếp nhận. Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, cũng như các dạng

kết hợp của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể đã nêu, được đem cho đối tượng tiếp nhận dùng với tần suất là cứ hai mươi sáu tuần một lần hoặc ngắn hơn, như cứ mười sáu tuần một lần hoặc ngắn hơn, cứ tám tuần một lần hoặc ngắn hơn, cứ bốn tuần một lần hoặc ngắn hơn, cứ hai tuần một lần hoặc ngắn hơn, cứ mỗi tuần một lần hoặc ngắn hơn, hoặc một lần mỗi ngày hoặc ngắn hơn.

Có thể cho dùng các đoạn Fab cứ hai tuần một lần hoặc ngắn hơn, cứ mỗi tuần một lần hoặc ngắn hơn, một lần mỗi ngày hoặc ngắn hơn, nhiều lần mỗi ngày, và/hoặc cứ vài giờ một lần. Theo một phương án của sáng chế, bệnh nhân tiếp nhận các đoạn Fab là 0,1mg/kg đến 40mg/kg cho mỗi ngày được cho dùng theo liều lượng được chia nhỏ là 1 đến 6 lần mỗi ngày, hoặc ở dạng giải phóng kéo dài, hữu hiệu để thu được kết quả mong muốn.

Cần phải hiểu rằng nồng độ của kháng thể hoặc Fab được đem cho bệnh nhân đã cho sử dụng có thể cao hơn hoặc thấp hơn nồng độ dùng thuốc tiêu biểu được nêu trên đây ở các đoạn [0552] và [0553].

Người có hiểu biết trung bình có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định liều lượng hữu hiệu và tần suất dùng thuốc thông qua việc thực hiện thử nghiệm thông thường, ví dụ, được hướng dẫn bởi phần bộc lộ ở đây và các chỉ dẫn trong Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; và Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

Theo một phương án khác của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, cũng như các dạng kết hợp của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể đã nêu, được đem cho đối tượng dùng dưới dạng dược phẩm.

"Dược phẩm" được dùng để chỉ chế phẩm hóa học hoặc chế phẩm sinh học thích hợp cho việc cung cấp cho động vật có vú. Có thể bào chế các chế phẩm như vậy một

cách chuyên biệt cho phương thức dùng thuốc thông qua một hoặc nhiều đường trong một số đường, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong khoang miệng, trên da, trên màng cứng, hít-xịt, trong động mạch, trong tim, vào trong não thất, trong chân bì, vào trong cơ, vào trong mũi, vào trong mắt, vào trong màng bụng, trong cột sống, vào trong nước của cột thần kinh, vào tĩnh mạch, đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, dung dịch thụt hoặc viên thuốc đạn thông qua trực tràng, dưới da, dưới chân bì, dưới lưỡi, qua chân bì và qua màng nhầy. Ngoài ra, việc dùng thuốc có thể diễn ra nhờ phương tiện là mũi tiêm, bột, chất lỏng, gel, giọt hoặc các phương tiện dùng thuốc khác.

Theo một phương án của sáng chế, các kháng thể kháng CGRP được mô tả ở đây, hoặc các đoạn liên kết CGRP của chúng, cũng như các dạng kết hợp của các kháng thể hoặc đoạn kháng thể đã nêu, có thể được tùy ý cho dùng kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất. Các hoạt chất như vậy bao gồm chất giảm đau, chất kháng histamin, thuốc hạ sốt, chống viêm, kháng sinh, chất chống virut và chất kháng xytokin. Các hoạt chất bao gồm chất chủ vận, chất đối kháng, và chất điều biến của TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-γ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, yếu tố tăng trưởng tế bào gan (Hepatocyte Growth Factor-HGF), Hepcidin, trong đó có các kháng thể có tính phản ứng chống lại chất bất kỳ trong số các chất trên đây, và các kháng thể có tính phản ứng chống lại thụ thể bất kỳ trong số các thụ thể của chúng. Các hoạt chất còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit 2-Arylpropionic, Aceclofenac, Acemetaxin, axit axetylsalixylic (Aspirin), Alclofenac, Alminoprofen, Amoxiprin, Ampyron, axit arylalkanoic, Azapropazon, Benorylate/Benorilate, Benoxaprofen, Bromfenac, Carprofen, Celecoxib, Cholin magie salixylat, Clofezon, chất ức chế COX-2, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Diclofenac, Diflunisal, Droxicam, Ethenzamit, Etodolac, Etoricoxib, Faislamin, axit fenamic, Fenbufen, Fenoprofen, axit Flufenamic, Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Ibuprofen, Ibuproxam, Indometaxin, Indoprofen, Kebuzon, Ketoprofen, Ketorolac, Lornoxicam, Loxoprofen, Lumiracoxib, magie salixylat, Axit meclofenamic, Axit mefenamic, Meloxicam, Metamizol, metyl salixylat, Mofebutazon, Nabumeton, Naproxen, axit N-arylantranilic, yếu tố tăng trưởng thần kinh (Nerve Growth Factor-NGF), Oxametaxin, Oxaprozin, Oxicam, Oxyphenbutazon, Parecoxib, Phenazon,

Phenylbutazon, Phenylbutazon, Piroxicam, Pirprofen, profen, Proglumetaxin, dẫn xuất Pyrazolidin, Rofecoxib, Salixyl salixylat, Salixylamit, Salixylat, chất P, Sulfinpyrazon, Sulindac, Suprofen, Tenoxicam, axit Tiaprofenic, axit Tolfenamic, Tolmetin và Valdecoxib.

Chất kháng histamin có thể là hợp chất bất kỳ chống lại tác dụng của histamin hoặc sự giải phóng nó khỏi các tế bào (ví dụ, tế bào mast). Các chất kháng histamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acrivastin, astemizol, azatadin, azelastin, betatastin, brompheniramin, buclizin, cetirizin, chất tương tự cetirizin, clorpheniramin, clemastin, CS 560, cyproheptadin, desloratadin, dexclorpheniramin, ebastin, epinastin, fexofenadin, HSR 609, hydroxyzin, levocabastin, loratidin, methscopolamin, mizolastin, norastemizol, phenindamin, promethazin, pyrilamin, terfenadin và tranilast.

Các chất kháng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Amikaxin, Aminoglycosit, Amoxicillin, ampixilin, Ansamyxin, Arsphenamin, Azithromyxin, Azlocillin, Aztreonam, Bacitraxin, Carbaxephem, Carbapenems, Carbenicillin, Cefaclor, Cefadroxil, Cefalexin, Cefalothin, Cefalotin, Cefamandole, Cefazolin, Cefdinir, Cefditoren, Cefepime, Cefixime, Cefoperazon, Cefotaxime, Cefoxitin, Cefpodoxime, Cefprozil, Ceftazidime, Ceftibuten, Ceftizoxime, Ceftobiprol, Ceftriaxon, Cefuroxime, Cephalosporins, Chloramphenicol, Cilastatin, Ciprofloxaxin, Clarithromyxin, Clindamyxin, Cloxacillin, Colistin, Co-trimoxazol, Dalfopristin, Demeclocyclin, Dicloxacillin, Dirithromyxin, Doripenem, Doxycyclin, Enoxaxin, Ertapenem, Erythromyxin, Ethambutol, Flucloxacillin, Fosfomyxin, Furazolidon, Fusidic axit, Gatifloxaxin, Geldanamyxin, Gentamixin, Glycopeptides, Herbimyxin, Imipenem, Isoniazid, Kanamyxin, Levofloxaxin, Lincomyxin, Linezolid, Lomefloxaxin, Loracarbef, Macrolides, Mafenit, Meropenem, Meticillin, Metronidazol, Mezlocillin, Minocyclin, Monobactams, Moxifloxaxin, Mupiroxin, Nafcillin, neomyxin, Netilmixin, Nitrofurantoin, Norfloxaxin, Ofloxaxin, Oxacillin, Oxytetraxyclin, Paromomyxin, penixilin, Penixilin, Piperacillin, Platensimyxin, Polymyxin B, polypeptit, Prontosil, Pyrazinamit, Quinolon, Quinupristin, Rifampixin, Rifampin, Roxithromyxin, Spectinomyxin, streptomyxin, Sulfaxetamit, Sulfamethizol, Sulfanilimit, Sulfasalazin, Sulfisoxazol, Sulfonamit, Teicoplanin, Telithromyxin,

tetraxyclin, Tetracyclin, Ticarcillin, Tinidazol, Tobramyxin, Trimethoprim, Trimethoprim-Sulfamethoxazol, Troleandomyxin, Trovafloxaxin và Vancomyxin.

Các hoạt chất còn bao gồm Aldosteron, Beclometason, Betamethason, corticosteroit, Cortisol, Cortison axetat, Deoxycorticosteron axetat, Dexamethason, Fludrocortison axetat, Glucocorticoit, Hydrocortison, Metylprednisolon, Prednisolon, Prednison, steroit và Triamxinolon. Dạng kết hợp thích hợp bất kỳ của các hoạt chất này thì cũng được dự liệu.

"Tá dược" hoặc "tá dược dược dụng" là chất mang, thường là chất lỏng, mà trong đó tác nhân có hoạt tính trị liệu được bào chế. Theo một phương án của sáng chế, tác nhân có hoạt tính trị liệu là kháng thể được nhân tính hóa được mô tả ở đây, hoặc một hoặc nhiều đoạn của nó. Tá dược thường không đem lại hoạt tính dược lý bất kỳ cho dạng chế phẩm, mặc dù nó có thể đem lại tính ổn định hóa học và/hoặc sinh học, và đặc điểm giải phóng. Có thể tìm thấy các dạng chế phẩm tiêu biểu, ví dụ, trong Remington's Pharmaceutical Sciences, ấn bản thứ 19, Grennaro, A., biên tập, 1995, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được sử dụng ở đây "chất mang dược dụng" hoặc "tá dược" bao gồm chất bất kỳ và tất cả các chất trong số dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất chống vi khuẩn và chất chống nấm, đẳng trương và chất làm trì hoãn sự hấp thụ mà tương hợp về mặt sinh lý. Theo một phương án, chất mang thì thích hợp cho phương thức dùng thuốc ngoài đường tiêu hóa. Theo cách khác, chất mang có thể là thích hợp cho phương thức dùng thuốc vào tĩnh mạch, vào trong màng bụng, vào trong cơ hoặc dưới lưỡi. Các chất mang dược dụng bao gồm dung dịch nước vô trùng hoặc các thể phân tán và bột vô trùng dùng cho việc điều chế ngay tức thì các thể phân tán hoặc dung dịch vô trùng dùng để tiêm. Việc sử dụng các môi trường và chất như vậy cho hoạt chất dược lý thì đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ngoại trừ trường hợp mà tới mức môi trường hoặc chất thông thường bất kỳ là không tương hợp với hợp chất có hoạt tính, việc sử dụng chúng trong các dược phẩm của sáng chế được dự liệu. Cũng có thể sát nhập các hợp chất có hoạt tính bổ sung vào chế phẩm này.

Các dược phẩm thường phải là vô trùng và ổn định dưới các điều kiện sản xuất và bảo quản. Sáng chế dự liệu rằng dược phẩm là dưới dạng được đông khô. Chế phẩm

có thể được bào chế dưới dạng dung dịch, vi nhũ tương, liposom, hoặc cấu trúc có trật tự khác thích hợp với nồng độ thuốc cao. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, rượu polyhydric (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng) và các hỗn hợp thích hợp của chúng. Sáng chế còn dự liệu việc lấy chất làm ổn định vào dược phẩm. Có thể duy trì độ lỏng thích hợp, ví dụ, bằng cách duy trì kích cỡ hạt cần thiết trong trường hợp thể phân tán và bằng cách sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Trong nhiều trường hợp, sẽ tốt hơn, nếu đưa các chất đẳng trương, ví dụ, đường, các rượu đa chức như manitol, sorbitol, hoặc natri clorua vào chế phẩm. Có thể đem lại thời gian hấp thụ chế phẩm tiêm kéo dài bằng cách đưa vào chế phẩm một chất có tác dụng trì hoãn sự hấp thụ, ví dụ, muối monostearat và gelatin. Ngoài ra, cũng có thể bào chế polypeptit kiềm dưới dạng chế phẩm giải phóng theo thời gian (giải phóng chậm), ví dụ, dưới dạng chế phẩm mà bao gồm polyme giải phóng chậm. Có thể điều chế hợp chất có hoạt tính với chất mang mà sẽ bảo vệ hợp chất này khỏi tình trạng giải phóng nhanh, như dạng chế phẩm giải phóng có kiểm soát, trong đó có hệ cấy ghép và hệ phân phối được bao bằng vi nang. Có thể sử dụng các polyme có thể thoái biến sinh học và tương hợp sinh học, như etylen vinyl axetat, polyanhydrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, axit polylactic và các copolyme polyglycolic (PLG) polylactic. Nhiều phương pháp dùng cho việc điều chế các dạng chế phẩm như vậy thì đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Đối với mỗi phương án trong số các phương án được đề cập, có thể cho dùng các hợp chất này theo một loạt dạng liều dùng. Dạng liều dùng có thể chấp nhận được về mặt sinh học bất kỳ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và các dạng kết hợp của chúng, được dự liệu. Các ví dụ về dạng liều dùng như vậy bao gồm, mà không giới hạn ở, bột có thể hoàn nguyên, cồn ngọt, chất lỏng, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, bột, hột, hạt, hạt micro, hạt phân tán được, viên nhện, thuốc hít, thuốc hít sol khí, miếng dán, thuốc hít hạt, chất cấy ghép, chất cấy ghép theo vật chứa, thuốc tiêm (trong đó có tiêm dưới da, vào trong cơ, vào tĩnh mạch và trong chân bì), dung dịch tiêm truyền và các dạng kết hợp của chúng.

Theo chủ ý, phần mô tả trên đây về các phương án được minh họa khác nhau của sáng chế là không có tính bao quát toàn diện hoặc không làm giới hạn sáng chế vào dạng chính xác được bộc lộ. Trong khi các phương án cụ thể của, và các ví dụ của, sáng chế được mô tả ở đây vì mục đích minh họa, thì các cải biến tương đương khác nhau thì cũng có thể nằm trong phạm vi của sáng chế, như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực liên quan sẽ nhận ra. Các chỉ dẫn được đưa ra trong tài liệu này của sáng chế có thể được áp dụng cho các mục đích khác, không phải là các ví dụ được mô tả trên đây.

Có thể thực hiện các thay đổi này và những thay đổi khác đối với sáng chế có xem xét đến phần mô tả chi tiết sáng chế trên đây. Nhìn chung, trong các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây, không nên hiểu các thuật ngữ được sử dụng là nhằm giới hạn sáng chế vào các phương án cụ thể được bộc lộ trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ. Do vậy, sáng chế không bị giới hạn bởi phần bộc lộ, nhưng thay vào đó, phạm vi của sáng chế sẽ được xác định toàn bộ bằng các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Sáng chế có thể được thực hiện theo nhiều cách không phải là những cách được mô tả cụ thể trong phần mô tả trên đây và phần các ví dụ. Nhiều cải biến và thay đổi khác nhau của sáng chế là có thể được khi xem xét đến các chỉ dẫn trên đây và, do đó, nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Các chỉ dẫn cụ thể liên quan đến các phương pháp tạo ra quần thể vô tính của các tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Tạm thời Mỹ số 60/801,412, được nộp ngày 19 tháng 5 năm 2006, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn.

Các chỉ dẫn cụ thể liên quan đến việc nhân tính hóa kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ thỏ và các cải biến trình tự được ưu tiên để duy trì ái lực liên kết kháng nguyên được bộc lộ trong Đơn Quốc tế số PCT/US2008/064421, tương ứng với Công bố đơn Quốc tế số WO/2008/144757, có tên sáng chế là "Novel Rabbit Antibody Humanization Methods and Humanized Rabbit Antibodies", được nộp ngày 21 tháng 5 năm 2008, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn.

Các chỉ dẫn cụ thể liên quan đến việc sản xuất các kháng thể hoặc các đoạn của chúng bằng cách sử dụng nấm men có khả năng giao phối và các phương pháp tương

ứng được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 11/429,053, được nộp ngày 8 tháng 5 năm 2006, (Công bố Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số US2006/0270045), phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn.

Các polypeptit và polynucleotit kháng thể CGRP cụ thể được bộc lộ trong danh mục trình tự đi kèm hồ sơ đơn yêu cầu cấp patent này, và phần bộc lộ của danh mục trình tự đã nêu được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn.

Toàn bộ phần bộc lộ của mỗi tài liệu được trích dẫn (trong đó có patent, Đơn yêu cầu cấp patent, bài báo, bản tóm tắt, tập hướng dẫn, sách, hoặc các dạng bộc lộ khác) trong phần Tình trạng kỹ thuật của sáng chế, Mô tả chi tiết sáng chế và phần Các ví dụ được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Những ví dụ dưới đây được đưa ra để cung cấp cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sự bộc lộ và mô tả hoàn chỉnh về cách tạo ra và sử dụng sáng chế, và không có ý giới hạn phạm vi của những gì được xem là sáng chế. Đã có những nỗ lực nhằm đảm bảo tính chính xác liên quan đến các con số được sử dụng (ví dụ, số lượng, nhiệt độ, nồng độ, v.v.) nhưng cần phải cho phép có một số sai số và độ lệch thử nghiệm. Trừ khi được nêu khác đi, các phần là các phần theo trọng lượng, trọng lượng phân tử là trọng lượng phân tử trung bình, nhiệt độ là theo độ bách phân; và áp suất là ở mức hoặc gần mức áp suất khí quyển.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế kháng thể có chức năng liên kết CGRP

Bằng cách sử dụng quy trình chọn lựa kháng thể được mô tả ở đây, ta có thể tạo ra bảng biểu đồ bao quát của các kháng thể.

Chiến lược gây miễn dịch

Các con thỏ được gây miễn dịch bằng CGRPα người (American Peptides, Sunnyvale CA và Bachem, Torrance CA). Quá trình gây miễn dịch bao gồm mũi tiêm dưới da (sc) đầu tiên là 100μg kháng nguyên được trộn với 100μg KLH trong tá chất Freund hoàn chỉnh (CFA) (Sigma) sau đó là hai mũi nhắc lại, cách nhau hai tuần, mỗi mũi chứa 50μg kháng nguyên được trộn với 50μg trong tá chất Freund không hoàn chỉnh (IFA) (Sigma). Các động vật được lấy máu vào ngày 55, và hiệu giá huyết thanh

được xác định bằng ELISA (nhận biết kháng nguyên) và bằng hiện tượng ức chế mức tăng cAMP do CGRP thúc đẩy ở SK-N-MC.

Đánh giá hiệu giá chọn lựa kháng thể

Để nhận diện và xác định đặc điểm các kháng thể có chức năng liên kết vào CGRPα người, các dung dịch chứa kháng thể được kiểm tra bằng ELISA. Một cách vắn tắt là, các đĩa được phủ neutravidin (Thermo Scientific), được phủ bằng CGRPα người được biotin hóa đầu cuối N (50µl cho mỗi lỗ, 1µg/ml) được pha loãng trong chất đệm ELISA (gelatin da cá 0,5% trong PBS độ pH 7,4,) hoặc trong xấp xỉ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng hoặc theo cách khác là, qua đêm ở 4°C. Sau đó, các đĩa còn được phong bế bằng chất đệm ELISA trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng và được rửa bằng cách sử dụng chất đệm rửa (PBS, tween 20 0,05%). Các mẫu huyết thanh được thử nghiệm được pha loãng theo loạt bằng cách sử dụng chất đệm ELISA. Năm mươi microlit của các mẫu huyết thanh được pha loãng được chuyển lên trên các lỗ và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau quá trình ủ này, đĩa được rửa bằng chất đệm rửa. Để phát triển, kháng thể đặc hiệu kháng Fc-HARP của thỏ (mức pha loãng 1:5000 trong chất đệm ELISA) được bổ sung vào các lỗ và được ủ trong 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau bước rửa 3 lần bằng dung dịch rửa, đĩa được phát triển bằng cách sử dụng cơ chất TMB trong hai phút ở nhiệt độ trong phòng và phản ứng được tôi bằng cách sử dụng HCl 0,5M. Mức hấp thụ của lỗ được đọc ở 450nm.

Xác định hiệu giá của các mẫu huyết thanh bằng hoạt tính chức năng (ức chế mức cAMP do CGRP thúc đẩy)

Để nhận diện và xác định đặc điểm các kháng thể với hoạt tính chức năng, thử nghiệm ức chế sự tăng mức cAMP do CGRP thúc đẩy được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp điện hóa phát quang (Meso Scale Discovery, MSD). Một cách vắn tắt là, chế phẩm kháng thể cần được kiểm tra được pha loãng theo loạt trong chất đệm thử nghiệm MSD (Hepes, MgCl2, độ pH 7,3, chất phong bế A 1 mg/ml, Meso Scale Discovery) trong đĩa polystyren đáy tròn 96 lỗ (Costar). Đĩa này được bổ sung CGRPα người (nồng độ cuối 10ng/ml) được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm MSD và được ủ trong một giờ ở 37°C. Đối chứng thích hợp được sử dụng như nhà sản xuất kit-thử nghiệm đề xuất. Các tế bào u biểu mô thần kinh của người (SK-N-MC, ATCC)

được tách rời bằng cách sử dụng dung dịch EDTA (5mM trong PBS) và được rửa bằng cách sử dụng môi trường tăng trưởng (MEM, FBS 10%, các chất kháng sinh) bằng phương pháp quay ly tâm. Điều chỉnh con số tế bào đến 2 triệu tế bào trong mỗi ml trong chất đệm thử nghiệm, và IBMX (3-Isobutyl-1Metylxanthin, Sigma) được bổ sung vào nồng độ cuối là 0,2mM ngay trước khi chất các tế bào lên đĩa thử nghiệm cAMP. Sau khi dung dịch kháng thể CGRPα người được ủ trong một giờ, 20 microlit dung dịch chứa các tế bào được chuyển đến đĩa thử nghiệm cAMP. Tất cả các mẫu đã được kiểm tra được chạy hai lần với đối chứng thích hợp. Mười microlit của các tế bào được bổ sung vào các lỗ và đĩa được ủ trong 30 phút trong khi vẫn lắc ở nhiệt độ trong phòng. Trong khi các tế bào đang được ủ bằng dung dịch CGRP, thì điều chế dung dịch kết thúc bằng cách tạo ra dung dịch tỷ lệ 1:200 của cAMP được đánh dấu bằng TAG (MSD) trong chất đệm phân giải (MSD). Để kết thúc việc ủ tế bào-CGRP, bổ sung 20 microlit dung dịch kết thúc vào các tế bào và ủ đĩa trong một giờ trong khi vẫn lắc ở nhiệt độ trong phòng. Chất đệm đọc (MSD) được pha loãng bốn lần bằng nước và 100 microlit được bổ sung vào tất cả các lỗ trên đĩa. Sau đó, đọc đĩa bằng cách sử dụng Sector Imager 2400 (MSD) và sử dụng phần mềm Prism cho việc làm khớp dữ liệu và xác định IC50.

Thu hoạch mô

Một khi đã thiết lập được hiệu giá có thể chấp nhận được, (các) con thỏ được làm chết. Lách, hạch bạch huyết và máu toàn phần được thu hoạch và xử lý như sau:

Lách và hạch bạch huyết được xử lý thành huyền phù tế bào đơn bằng cách làm phân rã mô và đẩy qua lưới dây kim loại vô trùng ở mức 70µm (Fisher) bằng pit tông của bơm tiêm 20cc. Các tế bào được thu gom trong PBS. Rửa các tế bào hai lần bằng phương pháp quay ly tâm. Sau lần rửa cuối, xác định mật độ tế bào bằng phẩm xanh lam trypan. Quay ly tâm các tế bào ở mức 1500 vòng/phút trong 10 phút; loại bỏ dịch nổi ở trên. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong thể tích thích hợp của dimetyl sulfoxit (DMSO, Sigma) 10% trong FBS (Hyclone) và được pha chế ở mức 1ml/lọ. Các lọ được bảo quản ở -70°C trong buồng đông lạnh chậm trong 24 giờ và được bảo quản trong nitơ lỏng.

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) được phân lập bằng cách trộn máu toàn phần với các phần ngang bằng của môi trường có nồng độ glucoza thấp không có FBS được mô tả trên đây. 35ml hỗn hợp máu toàn phần được phân thành lớp một cách cẩn thận trên 8ml Lympholyte Rabbit (Cedarlane) vào ống hình nón 45ml (Corning) và được quay ly tâm 30 phút ở mức 2500 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng mà không phanh. Sau khi quay ly tâm, các lớp PBMC được lấy ra một cách cẩn thận bằng cách sử dụng ống hút Pasteur thủy tinh (VWR), được kết hợp và cho vào lọ 50ml sạch. Rửa các tế bào hai lần bằng môi trường được cải biến được mô tả trên đây bằng cách quay ly tâm ở 1500 vòng/phút trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, và xác định mật độ tế bào bằng phương pháp nhuộm phẩm xanh lam trypan. Sau lần rửa cuối, các tế bào được tái tạo huyền phù trong thể tích thích hợp của môi trường DMSO 10%/FBS và được đông lạnh như được mô tả trên đây.

Chọn lựa, làm giàu và điều kiện nuôi cấy tế bào B

Vào ngày thiết lập các hạng mục nuôi cấy tế bào B, các lọ PBMC, tế bào lách hoặc hạch bạch huyết được rã đông để sử dụng. Các lọ được lấy khỏi thùng LN2 và được đặt vào bể nước 37°C cho đến khi rã đông. Lượng chứa của các lọ được chuyển vào ống ly tâm hình nón 15ml (Corning) và 10ml RPMI được cải biến được mô tả trên đây được bổ sung từ từ vào ống. Các tế bào được quay ly tâm trong 5 phút ở mức 2000 vòng/phút, và dịch nổi ở trên được loại bỏ. Các tế bào được tái tạo huyền phù trong 10ml môi trường tươi. Mật độ tế bào và khả năng sống được xác định bằng phẩm xanh lam trypan.

a) Quy trình dưới đây được sử dụng cho Ab1 và Ab13

Các tế bào được trộn sơ bộ với CGRPα được biotin hóa của người như sau. Các tế bào được rửa lần nữa và được tái tạo huyền phù trong môi trường ở mức 10.000.000 tế bào/80µl. CGRPα được biotin hóa của người được bổ sung vào huyền phù tế bào ở nồng độ cuối là 5 ug/ml và được ủ trong 30 phút ở 4°C. CGRPα được biotin hóa không được liên kết của người được loại ra bằng cách thực hiện hai lần rửa 10ml bằng cách sử dụng PBF [PBS không có Ca/Mg (Hyclone), axit etylendiamin tetraaxetic 2mM (EDTA), anbumin huyết thanh bò 0,5% (BSA) (không có biotin-Sigma)]. Sau lần rửa thứ hai, các tế bào được tái tạo huyền phù trong PBF ở mức 10.000.000 tế

bào/80µl và 20µl hạt streptavidin MACS® (Miltenyi Biotech, Auburn CA) cho mỗi 100 triệu tế bào được bổ sung vào huyền phù tế bào. Các tế bào và hạt được ủ ở 4°C trong 15 phút và được rửa một lần bằng 2ml PBF cho mỗi 100 triệu tế bào.

b) Quy trình dưới đây được sử dụng cho Ab4, Ab7, Ab9 và Ab11:

CGRPα được biotin hóa của người được phủ trước lên trên hạt streptavidin như sau. Bảy mươi lăm microlit hạt streptavidin (Milteny Biotec, Auburn CA) được trộn với huCGRPα được biotin hóa đầu cuối N (nồng độ cuối 10ug/ml) và 300µl PBF. Hỗn hợp này được ủ ở 4°C trong 30 phút và CGRPα được biotin hóa không được liên kết của người được loại ra bằng cách sử dụng cột tách MACS® (Miltenyi Biotec, với 1ml dung dịch súc rửa để loại chất liệu không được liên kết ra. Sau đó, chất liệu được đẩy ra, sau đó, được sử dụng để tái tạo huyền phù các tế bào trên đây trong 100ul cho mỗi 10 triệu tế bào, sau đó, hỗn hợp này được ủ ở 4°C trong 30 phút và được rửa một lần bằng 10ml PBF.

Đối với cả quy trình a) và quy trình b), phương thức dưới đây được áp dụng: Sau khi rửa, các tế bào được tái tạo huyền phù trong 500µl PBF và được cất riêng. Cột MACS® MS (Miltenyi Biotec, Auburn CA) được súc rửa sơ bộ bằng 500ml PBF trên giá đỡ từ (Milteni). Cho huyền phù tế bào vào cột thông qua bộ lọc sơ bộ, và thu gom phần không được liên kết. Rửa cột này bằng 2,5ml chất đệm PBF. Cột này được tháo ra khỏi giá đỡ nam châm và được đặt lên ống Eppendorf 1,5ml sạch và vô trùng. Bổ sung 1ml chất đệm PBF vào phần đỉnh của cột, và thu gom tế bào được lựa chọn dương tính. Sản lượng và khả năng sống của phần tế bào dương tính được xác định bằng phương pháp nhuộm phẩm xanh lam trypan. Việc chọn lựa dương tính đã đem lại mức trung bình nồng độ tế bào ban đầu là 1%.

Sàng lọc tế bào thí điểm được thiết lập để đem lại thông tin về mức ươm của môi trường nuôi cấy. Các đĩa được ươm ở mức 10, 25, 50, 100, hoặc 200 tế bào B được làm giàu/lỗ. Ngoài ra, mỗi lỗ chứa 50 ngàn tế bào/lỗ của tế bào EL-4.B5 được chiếu xạ (5.000 Rad) và mức thích hợp của dịch nổi ở trên của tế bào T thỏ được hoạt hóa (xem Công bố Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 20070269868) (nằm trong khoảng từ 1-5% tùy thuộc vào chế phẩm) trong môi trường RPMI được cải biến có hàm lượng glucoza cao

ở mức thể tích cuối là 250 µl/lỗ. Môi trường nuôi cấy được ủ trong 5 đến 7 ngày ở 37°C trong CO_2 4%.

Sàng lọc môi trường nuôi cấy tế bào B bằng phương pháp nhận biết kháng nguyên (ELISA)

Để nhận diện các lỗ sản xuất kháng thể kháng CGRPα của người, cùng một quy trình như được mô tả dùng cho việc xác định hiệu giá của các mẫu huyết thanh bằng phương pháp nhận biết kháng nguyên (ELISA) được sử dụng với những thay đổi dưới đây. Một cách vắn tắt là, các đĩa được phủ neutravidin thì được phủ bằng hỗn hợp gồm cả CGRPα được biotin hóa đầu cuối N của người và CGRPα được biotin hóa đầu cuối C của người (50µl cho mỗi lỗ, mỗi loại 1µg/ml). Các mẫu dịch nổi ở trên của tế bào B (50µl) được kiểm tra mà không pha loãng trước.

Nhận diện hoạt tính chức năng trong các dịch nổi ở trên của tế bào B bằng cách sử dụng quá trình sản xuất cAMP do CGRP thúc đẩy

Để xác định hoạt tính chức năng nằm trong các dịch nổi ở trên của tế bào B, một quy trình tương tự với quy trình được mô tả dùng cho việc xác định hiệu giá chức năng của mẫu huyết thanh được sử dụng với những cải biến dưới đây. Một cách vắn tắt là, dịch nổi ở trên của tế bào B (20µl) được sử dụng thay cho các mẫu huyết thanh đa dòng được pha loãng.

Phân lập tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên

Đĩa chứa các lỗ đang được quan tâm được lấy ra khỏi -70°C, và các tế bào từ mỗi lỗ được thu hồi bằng cách sử dụng năm lần rửa 200 microlit môi trường (RPMI hoàn chỉnh 10%, BME 55µM) cho mỗi lỗ. Các tế bào đã được thu hồi được tạo viên bằng phương pháp quay ly tâm và dịch nổi ở trên được loại ra một cách cẩn thận. Các tế bào đã được tạo viên được tái tạo huyền phù trong 100µl môi trường. Để nhận diện tế bào biểu hiện kháng thể, các hạt từ được phủ streptavidin (M280 dynabeads, Invitrogen) được phủ bằng dạng kết hợp của cả CGRPα được biotin hóa đầu cuối N của người và CGRPα được biotin hóa đầu cuối C của người. Các lô CGRPα được biotin hóa của người riêng biệt được tối ưu hóa bằng cách pha loãng theo loạt. Sau đó, trộn một trăm microlit chứa xấp xỉ 4x100 triệu hạt được phủ với tế bào được tái tạo huyền phù. Hỗn

hợp này được bổ sung 15 microlit kháng thể IgG-FITC của dê kháng H&L của thỏ (Jackson Immunoresearch) được pha loãng ở tỷ lệ 1:100 trong môi trường.

Hai mươi microlit huyền phù tế bào/hạt/kháng thể kháng H&L của thỏ được loại ra và 5 giọt cỡ microlit được pha chế trên bản kính mang vật một lỗ được xử lý trước đó bằng Sigmacote (Sigma) tổng cộng là 35 đến 40 giọt cho mỗi bản. Sử dụng màng ngăn không thấm của dầu parafin (JT Baker) để dìm các giọt này, và ủ bản này trong 90 phút ở 37°C trong thiết bị ủ CO_2 4% trong bóng tối.

Các tế bào B đặc hiệu có chức năng sản xuất kháng thể có thể được nhận diện bằng vòng huỳnh quang xung quanh được sản xuất bằng quá trình tiết kháng thể, nhận biết kháng nguyên được biotin hóa gắn liền với hạt, và quá trình phát hiện kế tiếp bằng chất phản ứng phát hiện IgG huỳnh quang. Một khi đã phát hiện được tế bào đang được quan tâm, thì thu hồi nó thông qua thiết bị vi thao tác (Eppendorf). Tế bào đơn tổng hợp và xuất kháng thể được chuyển vào ống vi ly tâm, được đông lạnh bằng cách sử dụng băng khô và được bảo quản ở -70°C.

Khuếch đại và xác định trình tự của các trình tự kháng thể từ tế bào B đặc hiệu với kháng nguyên

Thu hồi các trình tự kháng thể bằng cách sử dụng phương pháp trên cơ sở RT-PCR kết hợp từ tế bào B được phân lập đơn. Đoạn mồi chứa enzym giới hạn được thiết kế để gắn trong các vùng được bảo toàn và ổn định của gen globulin miễn dịch đích (nặng và nhẹ), như trình tự globulin miễn dịch thỏ, và phương pháp thu hồi bằng PCR lồng hai bước được sử dụng để khuếch đại trình tự kháng thể. Các đơn vị khuếch đại từ mỗi lỗ được phân tích về khả năng thu hồi và tính nguyên vẹn kích cỡ. Sau đó, các đoạn thu được được tiêu hóa bằng AluI để xác định dấu di truyền khả năng tạo dòng vô tính của trình tự. Các trình tự đồng nhất đã biểu hiện mẫu hình phân đoạn chung trong kết quả phân tích điện di của chúng. Sau đó, các đoạn đơn vị khuếch đại chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ban đầu được tiêu hóa bằng cách sử dụng vị trí enzym giới hạn nằm trong các đoạn mồi dùng cho PCR và được vô tính hóa vào vectơ biểu hiện. Khuếch đại và tinh chế vectơ chứa các đoạn ADN đã được vô tính hóa phụ. Xác minh trình tự của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được vô tính hóa phụ trước khi biểu hiện.

Sản xuất tái tổ hợp kháng thể đơn dòng có tính đặc hiệu kháng nguyên và/hoặc thuộc tính chức năng mong muốn

Để xác định tính đặc hiệu kháng nguyên và các thuộc tính chức năng của kháng thể được thu hồi từ tế bào B đặc hiệu, các vectơ thúc đẩy sự biểu hiện của các trình tự chuỗi nặng và chuỗi nhẹ theo cặp mong muốn được chuyển nhiễm vào tế bào HEK-293.

Khả năng nhận biết kháng thể của các kháng thể tái tổ hợp qua ELISA

Để xác định đặc điểm các kháng thể được biểu hiện tái tổ hợp về khả năng của chúng trong việc liên kết vào CGRPα người, các dung dịch chứa kháng thể được kiểm tra bằng ELISA. Thực hiện tất cả các lần ủ ở nhiệt độ trong phòng. Một cách vắn tắt là, đĩa Immulon IV (Thermo Scientific) được phủ bằng dung dịch chứa CGRPα (1ut/ml trong PBS) trong 2 giờ. Sau đó, rửa đĩa được phủ CGRPα ba lần trong chất đệm rửa (PBS, Tween-20 0,05%). Sau đó, phong bế các đĩa này bằng cách sử dụng dung dịch phong bế (PBS, gelatin da cá 0,5%, Tween-20 0,05%) trong một giờ. Sau đó, loại dung dịch phong bế ra và sau đó, ủ các đĩa này bằng loạt dung dịch pha loãng của kháng thể đang được kiểm tra trong một giờ. Vào cuối quá trình ủ này, đĩa được rửa ba lần bằng chất đệm rửa và được ủ thêm bằng dung dịch chứa kháng thể thứ cấp (IgG dê kháng kháng thể người đoạn Affinipure F(ab')2 được tiếp hợp peroxidaza, đặc hiệu với đoạn Fc (Jackson Immunoresearch) trong xấp xỉ 45 phút và được rửa ba lần. Ở thời điểm đó, là dung dịch cơ chất (cơ chất TMB peroxidaza, BioFx) và được ủ trong thời gian từ 3 đến 5 phút trong bóng tối. Kết thúc phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch chứa HCl (0,5M) và đĩa được đọc ở 450nm trong thiết bị đọc đĩa.

Kết quả: Các Fig.15-18 thể hiện rằng các kháng thể kháng CGRP Ab1-Ab14 liên kết vào và nhận biết CGRPα.

Xác định đặc điểm chức năng của các kháng thể tái tổ hợp bằng cách điều biến mức cAMP nội bào do CGRP thúc đẩy và tính phản ứng chéo đối với các con chuột

Để xác định đặc điểm kháng thể được biểu hiện tái tổ hợp về khả năng của chúng trong việc ức chế mức cAMP thử nghiệm trong tế bào tăng do CGRP tác động, thì sử dụng kit thử nghiệm điện hóa phát quang (Meso Scale Discovery, MSD). Một cách

vắn tắt là, chế phẩm kháng thể cần được kiểm tra được pha loãng theo loạt trong chất đệm thử nghiệm MSD (Hepes, MgCl2, độ pH 7,3, chất phong bế A 1 mg/ml, Meso Scale Discovery) trong đĩa polystyren đáy tròn 96 lỗ (Costar). Đĩa này được bổ sung CGRPα người (nồng độ cuối 25ng/ml) được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm MSD và được ủ trong một giờ ở 37°C. Đối chứng thích hợp được sử dụng như nhà sản xuất kit-thử nghiệm đề xuất. Các tế bào u biểu mô thần kinh của người (SK-N-MC, ATCC) được tách rời bằng cách sử dụng dung dịch EDTA (5mM) và được rửa bằng cách sử dụng môi trường tăng trưởng (MEM, FBS 10%, các chất kháng sinh) bằng phương pháp quay ly tâm. Điều chỉnh con số tế bào đến 2 triệu tế bào trong mỗi ml trong chất đệm thử nghiệm, và IBMX (3-Isobutyl-1Metylxanthin, 50mM Sigma) được bổ sung vào nồng độ cuối là 0,2mM ngay trước khi chất các tế bào lên đĩa thử nghiệm cAMP. Dung dịch kháng thể CGRPα người được ủ trong một giờ, sau đó, 20 microlit dung dịch chứa các tế bào được chuyển đến đĩa thử nghiệm cAMP. Tất cả các mẫu đã được kiểm tra được chạy hai lần với đối chứng thích hợp. Mười microlit của các tế bào được bổ sung vào các lỗ và đĩa được ủ trong 30 phút trong khi vẫn lắc. Trong khi các tế bào đang được ủ bằng dung dịch CGRP, thì điều chế dung dịch kết thúc bằng cách tạo ra dung dịch tỷ lệ 1:200 của cAMP được đánh dấu bằng TAG (MSD) trong chất đệm phân giải (MSD). Để kết thúc việc ủ tế bào-CGRP, bổ sung 20 microlit dung dịch kết thúc vào các tế bào và ủ đĩa trong một giờ trong khi vẫn lắc. Chất đệm đọc (MSD) được pha loãng bốn lần bằng nước và 100 microlit được bổ sung vào tất cả các lỗ trên đĩa. Sau đó, đọc đĩa bằng cách sử dụng Sector Imager 2400 (MSD) và sử dụng phần mềm Prism cho việc làm khớp dữ liệu và xác định IC50.

Để kiểm tra về khả năng đối kháng CGRPβ của người của các kháng thể tái tổ hợp, một thử nghiệm tương tự được thực hiện với sự thay thế chất chủ vận CGRP (CGRPβ nồng độ cuối 10ng/ml). Việc đánh giá kháng thể tái tổ hợp trong việc nhận biết và ức chế quá trình tạo cAMP do CGRP chuột tác động được thực hiện bằng cách sử dụng CGRP chuột (nồng độ cuối 5ng/ml) và dòng tế bào L6 chuột (ATCC).

Kết quả: Các Fig.19-37 thể hiện rằng các kháng thể kháng CGRP Ab1-Ab14 ức chế mức cAMP tăng trong tế bào do CGRPα, CGRPβ và CGRP chuột tác động.

Ví dụ 2: Sản xuất các đoạn Fab bằng enzym

Thực hiện quá trình tiêu hóa bằng papain bằng cách sử dụng papain bất động (Thermo/Pierce) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. Một cách vắn tắt là, kháng thể đã được tinh chế được ủ trong chất đệm chứa HCl/xystein có papain bất động ở 37°C trong khi vẫn lắc nhẹ. Theo dõi quá trình tiêu hóa bằng cách lấy phần phân ước và phân tích bằng cách sử dụng SDS-PAGE để biết được tình trạng phân cắt chuỗi nặng. Để kết thúc phản ứng, papain bất động được quay ly tâm ra và được rửa bằng cách sử dụng Tris 50mM độ pH 7,5 và được lọc. Loại các đoạn Fc và kháng thể có độ dài đầy đủ chưa được tiêu hóa ra bằng cách sử dụng cột MabSelectSure (GE).

Ví dụ 3: Biểu hiện tế bào nấm men

Kiến tạo các vectơ biểu hiện *Pichia* pastoris dùng cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ.

Các đoạn chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được nhân tính hóa được tổng hợp thương mại và được vô tính hóa phụ vào vectơ biểu hiện pGAP. Vectơ biểu hiện pGAP sử dụng gen khởi đầu GAP để thúc đẩy quá trình biểu hiện của chuỗi globulin miễn dịch và trình tự dẫn đầu anbumin huyết thanh người (HSA) dùng cho việc xuất ra. Ngoài ra, vectơ này chứa các yếu tố thông thường như điểm khởi đầu sao chép vi khuẩn, và bản sao của gen kháng kanamyxin có chức năng đem lại khả năng kháng lại kháng sinh G418 ở *P. pastoris*. G418 đem lại phương tiện chọn lựa dùng cho các chủng chứa vectơ biểu hiện mong muốn được tích hợp vào hệ gen của chúng.

Biến nạp các vectơ biểu hiện vào các chủng met1 và lys3 đơn bội chủ của *Pichia* pastoris

Tất cả các phương pháp được sử dụng cho việc biến nạp các chủng *P. pastoris* đơn bội và thao tác đối với chu kỳ sinh dục của *P. pastoris* được thực hiện như được mô tả trong *Pichia* Protocols (Methods in Molecular Biology Higgings, DR, và Cregg, JM, biên tập 1998. Humana Press, Totowa, NJ). Trước khi biến nạp, mỗi vectơ được làm thẳng trong trình tự gen khởi đầu GAP để dẫn dắt quá trình tích hợp vectơ này vào vị trí gen khởi đầu GAP của hệ gen *P. pastoris*. Chuyển nhiễm các chủng đơn bội bằng cách sử dụng phương pháp mở lỗ bằng xung điện và lựa chọn các thể biến nạp thành công trên đĩa aga G418 YPDS (chất chiết nấm men, pepton dextroza với sorbitol). Con số bản sao của các gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được xác định đối với các chủng đơn bội bằng phép phân tích thấm tách Southern. Sau đó, các chủng đơn bội được cho giao

phối và được chọn lựa về khả năng tăng trưởng của chúng với sự vắng mặt của gen đánh dấu axit amin (tức là, Lys và Met). Sau đó, đưa các dòng vô tính lưỡng bội thu được vào quy trình thấm tách Southern cuối cùng để xác nhận con số bản sao của các gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Lựa chọn dòng vô tính biểu hiện kháng thể đang được quan tâm bằng cách sử dụng cảm biến sinh học Protein-A đo giao thoa lớp sinh học để theo dõi tình trạng biểu hiện (Octet, ForteBio).

Ví dụ 4: Biểu hiện Ab3, Ab6 và Ab14 ở *Pichia pastoris*

Tạo ra ba chủng *Pichia* dùng cho việc biểu hiện kháng thể có độ dài đầy đủ. Để có được tất cả các chủng biểu hiện kháng thể có độ dài đầy đủ, thì tạo ra các chủng đơn bội và kế tiếp, cho giao phối. Một chủng đơn bội đã biểu hiện trình tự chuỗi nhẹ có độ dài đầy đủ và chủng đơn bội kia đã biểu hiện trình tự chuỗi nặng có độ dài đầy đủ. Mỗi chủng lưỡng bội được sử dụng để tạo ra ngân hàng tế bào nghiên cứu và được sử dụng cho quá trình biểu hiện trong thiết bị phản ứng sinh học.

Trước tiên, chất tiêm chủng được nhân lên bằng cách sử dụng ngân hàng tế bào nghiên cứu có sử dụng môi trường bao gồm các dưỡng chất dưới đây (% trọng lượng/thể tích): chất chiết nấm men 3%, dextroza khan 4%, YNB 1,34%, Biotin 0,004% và kali phosphat 100mM. Để tạo ra chất tiêm chủng dùng cho thiết bị lên men, ngân hàng tế bào được nhân lên trong xấp xỉ 24 giờ trong thiết bị ủ lắc ở 30°C và 300 vòng/phút. Sau đó, bổ sung chất tiêm chủng 10% vào bình có thể tích sử dụng 2,5l của Labfors chứa 1l môi trường tăng trưởng vô trùng. Môi trường tăng trưởng bao gồm các dưỡng chất dưới đây: kali sulfat 18,2 g/l, amoni phosphat một lần 36,4 g/l, kali phosphat hai lần 12,8 g/l, magie sulfat heptahydrat 3,72 g/l, natri xitrat dihydrat 10 g/l, glyxerol 40 g/l, chất chiết nấm men 30 g/l, kim loại vi lượng PTM1 4,35 ml/l, và chất chống tạo bọt 204 1,67 ml/l. Dung dịch kim loại vi lượng PTM1 bao gồm hợp phần dưới đây: đồng (II) sulfat pentahydrat 6 g/l, natri iodua 0,08 g/l, mangan sulfat hydrat 3 g/l, natri molybdat dihyrat 0,2 g/l, axit boric 0,02 g/l, coban clorua 0,5 g/l, kẽm clorua 20 g/l, sắt (II) sulfat heptahydrat 65 g/l, biotin 0,2 g/l và axit sulfuric 5 ml/l.

Các thông số kiểm soát quy trình của thiết bị phản ứng sinh học được ấn định như sau: Khuấy 1000 vòng/phút, dòng không khí 1,35 lít/phút tiêu chuẩn, nhiệt độ

28°C và độ pH được kiểm soát ở mức sáu bằng cách sử dụng amoni hydroxit. Không bổ sung oxy.

Các môi trường nuôi cấy lên men được nuôi cấy trong xấp xỉ 12 đến 16 giờ cho đến khi glyxerol ban đầu được tiêu thụ như được biểu thị bằng mức tăng của oxy hòa tan. Các môi trường bị bỏ đói trong xấp xỉ ba giờ sau khi tăng oxy hòa tan. Sau khoảng thời gian bỏ đói này, lượng bổ sung lớn của etanol được bổ sung vào thiết bị phản ứng để đạt đến etanol 1% (trọng lượng/thể tích). Cho phép làm cân bằng các môi trường nuôi cấy lên men trong 15 đến 30 phút. Việc bổ sung nguyên liệu nạp được khởi đầu 30 phút sau lượng lớn etanol và được ấn định ở tốc độ ổn định là 1 ml/phút trong 40 phút, sau đó, bơm nguyên liệu nạp được kiểm soát bằng cảm biến etanol, giữ cho nồng độ của etanol ở 1% trong phần còn lại của quá trình chạy bằng cách sử dụng đầu dò cảm biến etanol (Raven Biotech). Nguyên liệu nạp bao gồm hợp phần dưới đây: chất chiết nấm men 50 g/l, dextroza 500 g/l, magie sulfat heptahydrat 3 g/l, và kim loại vi lượng PTM1 12 ml/l. Để lên men Ab6 và Ab14 có độ dài đầy đủ, natri xitrat dihydrat (0,5g/l) cũng được bổ sung vào nguyên liệu nạp. Tổng thời gian lên men là xấp xỉ 90 giờ.

Ví dụ 5: Các phương pháp nhân tính hóa kháng thể

Các phương pháp nhân tính hóa kháng thể đã được mô tả trên đây trong patent Mỹ đã cấp số 7935340, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây theo cách viện dẫn. Trong một số trường hợp, cần phải xác định xem liệu các gốc khung bổ sung của thỏ có cần thiết để duy trì hoạt tính hay không. Trong một số trường hợp, các kháng thể được nhân tính hóa vẫn đòi hỏi giữ lại một số gốc khung quan trọng của thỏ để giảm thiểu tình trạng mất ái lực hoặc hoạt tính. Trong những trường hợp này, cần thiết phải thay đổi một hoặc nhiều axit amin khung từ các trình tự dòng mầm của người ngược về các axit amin ban đầu của thỏ để có hoạt tính mong muốn. Những thay đổi này được xác định bằng thử nghiệm để nhận diện gốc nào của thỏ là cần thiết để bảo toàn ái lực và hoạt tính. Hiện giờ, đây là đầu mút của trình tự axit amin được nhân tính hóa của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến đổi.

Ví dụ 6: Ức chế CGRP liên kết vào thụ thể tế bào của nó

Để xác định đặc điểm các kháng thể được biểu hiện tái tổ hợp về khả năng của chúng trong việc ức chế CGRP liên kết vào thụ thể tế bào của nó, thì thực hiện thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ như được mô tả trên đây [Elshourbagy *et al*, Endocrinology 139:1678 (1998); Zimmerman *et al*, Peptides, 16:421 (1995)]. Các chế phẩm màng của các thụ thể CGRP tái tổ hợp của người, thụ thể giống thụ thể canxitonin và RAMP1 (Chemiscreen, Millipore) được sử dụng. Dung dịch pha loãng kháng thể được ủ sơ bộ với CGRPα người được đánh dấu phóng xạ bằng ^{125}I (0,03nM) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Ước lượng mức liên kết không đặc hiệu với sự có mặt của CGRPα người 0,1μM. Các màng được lọc và rửa. Sau đó, đếm các bộ lọc để xác định CGRPα người được đánh dấu phóng xạ bằng ^{125}I đã được liên kết đặc hiệu.

Kết quả: Fig.38 thể hiện rằng các kháng thể kháng CGRP Ab1-Ab13 ức chế CGRP liên kết vào thụ thể tế bào của nó.

Ví dụ 7: Ức chế tình trạng giãn mạch xuất phát từ thần kinh bằng các kháng thể kháng CGRP ở chuột

CGRP là tác nhân làm giãn mạch công hiệu (Nature 313: 54-56 (1985) và Br J. Clin. Pharmacol. 26(6):691-5. (1988)). Sử dụng thử nghiệm dược lực học đo hoạt tính chất đối kháng thụ thể CGRP theo phương thức không xâm lấn để xác định đặc điểm các kháng thể kháng CGRP. Mô hình này dựa trên những thay đổi về dòng máu ở da đo được bằng cách sử dụng phương pháp xử lý hình ảnh laze Doppler sau khi cho dùng khu trú dung dịch capsaixin. Capsaixin hoạt hóa thụ thể vanilloid điện thế phụ thuộc thụ thể tạm thời typ 1 (TRPV-1), gây ra tình trạng giãn mạch và viêm xuất phát từ thần kinh thông qua quá trình giải phóng cục bộ các chất trung gian hoạt mạch trong đó có CGRP và chất P (Br. J. Pharmacol. 110: 772-776 (1993)).

Vào ngày trước thử nghiệm làm giãn mạch, các con vật được cho dùng theo liều chất thử nghiệm hoặc đối chứng thông qua IP (vào trong màng bụng). Sau khi cho dùng theo liều, các động vật được cạo và làm rụng lông ở vùng lưng dưới của phía lưng của chúng, trong diện tích là xấp xỉ 2 x 6cm. Sau đó, đưa các con vật trở lại lồng của chúng qua đêm. Vào ngày thử nghiệm, xấp xỉ 24 giờ sau khi dùng thuốc theo liều, các động vật được gây mê bằng khí isofluran và được đặt trên đệm nhiệt được kiểm

soát nhiệt độ và được lắp chụp mũi hình nón để phân phối liên tục isofluran. Thiết bị xử lý hình ảnh laze Doppler được sử dụng cho việc quan sát hiện tượng giãn mạch. Hướng chùm tia ánh sáng đỏ kết hợp được tạo ra bằng laze heli-neon 633nm vào vùng được cạo lông, hình chữ nhật (2 x 6cm), và quét ở chế độ phân giải trung bình. Trước tiên là tạo ra hình quét Doppler đường chuẩn và vị trí đặt vòng chữ O được xác định trước bằng cách nhận diện hai vùng thông lượng thấp tương tự. Đặt hai vòng chữ O bằng cao su (có đường kính ~1cm) vào các vùng được chọn lựa và thực hiện việc quét đường chuẩn. Ngay sau khi hoàn thành việc quét, 1mg capsaixin trong 5µl dung dịch etanol:axeton (1:1) được bôi trong phạm vi mỗi vòng trong số hai vòng chữ O này, các lần quét Doppler được lặp lại vào thời điểm 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5 và 30 phút sau khi bôi capsaixin. Mức thay đổi tính theo phần trăm so với thông lượng trung bình đường chuẩn trong phạm vi mỗi vòng trong số hai vòng chữ O này, được vẽ đồ thị dưới dạng các kết quả của tình trạng giãn mạch do capsaixin.

Để kiểm tra các kháng thể được biểu hiện tái tổ hợp về khả năng của chúng trong việc ức chế CGRP liên kết vào thụ thể tế bào của nó, thì thực hiện thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ như đã được mô tả trên đây.

Kết quả: các Fig.39 và 40 thể hiện rằng các kháng thể kháng CGRP Ab3 và Ab6 đã làm giảm tình trạng giãn mạch ở mô hình này sau khi cho dùng capsaixin.

Ví dụ 8: Tác dụng của việc cho dùng kháng thể CGRP đối với chứng bàng quang quá hoạt động

Các thử nghiệm được thực hiện để đánh giá tính hiệu quả tiềm năng của việc cho dùng kháng thể kháng CGRP đối với khả năng nín nhịn của bàng quang và chứng bàng quang quá hoạt động. Khả năng nín nhịn của bàng quang là trạng thái cân bằng giữa hoạt động đóng niệu đạo và hoạt tính cơ bức niệu, và chứng bàng quang quá hoạt động là tình trạng được đặc trưng bởi sự cấp bách của tiểu tiện, tiểu tiện không tự chủ, tần suất của tiểu tiện và tiểu đêm. Một số bằng chứng theo kinh nghiệm được báo cáo trong tài liệu chuyên ngành nói lên rằng CGRP có thể liên can đến khả năng nín nhịn của bàng quang và có thể có tương quan với và có lẽ đóng vai trò nguyên nhân trong bệnh lý học về bệnh bàng quang quá hoạt động. Do vậy, hy vọng rằng các kháng thể kháng CGRP của sáng chế, đặc biệt là loại cho ái lực cao với CGRP của chúng, về

tiềm năng sẽ giúp phòng ngừa hoặc giảm nhẹ tình trạng đôi khi gây suy nhược này. (Bằng chứng là CGRP đó có thể đóng vai trò nhất định trong chứng bàng quang quá hoạt động bao gồm đặc điểm là CGRP có mặt trong đường tiết niệu, DRG và tủy sống (Wharton et al., 1986 Neurosci (3):727). Đồng thời, các dây thần kinh hướng tâm C là quan trọng đối với việc truyền xung liên can đến hoạt động đi tiểu tới tủy sống (Yoshida et al., 2011 J Pharmacol Sci (112):128) và các dây này bị ảnh hưởng bởi CGRP. Ngoài ra, đã được ghi nhận là việc cho dùng Botox vào bàng quang có tác dụng ức chế CGRP và làm giảm một cách đáng kể khoảng thời gian gián cách giữa các lần co ở mô hình đau bàng quang do axit axetic gây ra (Chuang et al., 2004 J Urol (172):1529; Chuang et al., 2009 J Urol (182):786)). Ngoài ra, gần đây, đã được ghi nhận rằng việc cho dùng kháng thể kháng CGRP được cho là có làm giảm số lần co bàng quang ở mô hình bàng quang quá hoạt động do dầu thông gây ra (Đơn yêu cầu cấp patent PCT WO 2011/024113 của Pfizer)).

Vật liệu và phương pháp

Động vật:

Các con chuột Sprague-Dawley cái (247 – 299g) (Charles River Laboratories, Saint Germain sur l'Arbresle, Pháp) được giao cho phòng thí nghiệm ít nhất 5 ngày trước thời điểm bắt đầu các thử nghiệm để cho thích nghi với điều kiện phòng thí nghiệm. Chúng được nhốt 3 con mỗi lồng (kích cỡ lồng polypropylen typ E: 1032 cm^2) và được cho dùng thức ăn (Teklad 2016 global rodents, Harlan, 03800 Gannat, Pháp) và nước một cách tự do. Hàng tuần, thay lớp trải mùn cưa (Souralit 2912 plus, Souralit, 17080 Girona, Tây Ban Nha) dùng cho lồng động vật gặm nhấm hai lần. Nhiệt độ trong phòng cho động vật (20 ± 2°C) được duy trì với chu kỳ sáng-tối xen kẽ 12/12 giờ (giai đoạn sáng 7 giờ sáng đến 7 giờ tối) và độ ẩm tương đối được duy trì ở 40-70%.

Thiết bị phòng thí nghiệm

Ống thông bàng quang được kết nối thông qua ống chữ T vào dụng cụ đo độ căng MX 860 Novatrans III Gold (Medex Medical SARL, Nantes-Carquefou, Pháp) và bơm tiêm (70-2208 Model II plus, Harvard Apparatus, Les Ullis, Pháp và Razel R-99E, Fisher Bioblock, Illkirch, Pháp). Áp suất trong bàng quang được ghi lại một cách

liên tục bằng cách sử dụng giao diện PowerLab (ADInstruments Pty Ltd, Castle-Hill, Úc) và phần mềm Chart® chạy trên PC. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel ®.

Các chất thử nghiệm

Kháng thể kháng CGRP thử nghiệm (Ab3)

Kháng thể đối chứng âm (Kháng thể kháng digitoxin).

Các chất phản ứng hóa học

Dung dịch muối sinh lý (NaCl 0,9%) (mẻ số 11043411, số đăng ký CAS 7647-14- 5) được mua từ B-Braun thông qua Centravet (Lapalisse, Pháp).

Các chất gây mê

Uretan (mẻ số BCBC9294, số đăng ký CAS 51-79-6) và natri pentobarbital (mẻ số 150A1, số đăng ký CAS76- 74-4) lần lượt do Sigma-Aldrich (St Quentin Fallavier, Pháp) và Centravet (Lapalisse, Pháp) cung cấp.

Các nhóm thử nghiệm

Hai nhóm thử nghiệm gồm 10 con chuột được sử dụng trong các thử nghiệm này. Cho mỗi nhóm dùng 10 mg/kg của hoặc chất đối chứng hoặc kháng thể kháng CGRP:

Thiết kế nghiên cứu

Quy trình thử nghiệm

Cho các con chuột cái dùng kháng thể thử nghiệm hoặc kháng thể đối chứng âm vào tĩnh mạch ở mức liều lượng là 10mg/kg, 18 giờ trước thời điểm bắt đầu các thử nghiệm bằng cách sử dụng phương pháp tiêm tĩnh mạch đuôi. Mười lăm (15) giờ sau, các con chuột được gây mê bằng uretan (1,2g/kg, dưới da (s.c.). Ba (3) giờ sau khi cho dùng uretan theo phương thức s.c., ống thông polyetylen (đường kính trong và đường kính ngoài lần lượt là 0,58 và 0,96mm) được luồn vào bàng quang thông qua đầu hình vòm và được gắn chắc bằng mũi khâu hình túi. Thân nhiệt được duy trì ở mức 37± 2°C (Thiết bị kiểm soát TCAT-2LV, Physitemp, ADInstruments Pty Ltd., Casttle Hill, Úc) trong suốt thử nghiệm này.

Thử nghiệm đo chức năng bàng quang

Thực hiện các nghiên cứu đo chức năng bàng quang ở các con chuột cái đã được gây mê sau phẫu thuật. Dung dịch muối sinh lý ở nhiệt độ trong phòng được tiêm truyền một cách liên tục vào bàng quang ở tốc độ dòng ổn định (2 ml/h) trong khoảng thời gian ít nhất là 30 phút.

Vào cuối các thử nghiệm đo chức năng bàng quang, các con vật được làm chết bằng mũi thuốc tiêm gây chết (1ml) của natri pentobarbital (54,7 mg/ml) (số đăng ký CAS76-74-4) sau đó là bẻ cổ.

Các thông số đo chức năng bàng quang

Các thông số đo chức năng bàng quang đo được là:

Độ lớn của mức đi tiểu (AM), tức là áp suất giữa áp suất ngưỡng và áp suất đi tiểu cực đại (mmHg),

Khoảng thời gian gián cách giữa các lần co (ICI), tức là thời gian giữa hai lần đi tiểu kế tiếp (giây),

Tần suất đi tiểu (MF), tức là con số lần co đi tiểu /15 phút (số đỉnh/15 phút).

Tiêu chí loại trừ

Hai con chuột bị loại ra trong thời gian thử nghiệm: Một con bị loại ra vì nó thể hiện tính quá hoạt động của bàng quang trong suốt quá trình tiêm truyền dung dịch muối vào bàng quang, và con kia vì chiều sâu gây mê thay đổi trong suốt thử nghiệm gây ra các cải biến của đặc tính đo chức năng bàng quang.

Phân tích các kết quả

Đối với mỗi con chuột, các trị số về AM và ICI được tính dưới dạng giá trị trung bình của bốn hoặc năm lần đi tiểu sau cùng trong suốt quá trình tiêm truyền dung dịch muối. Các trị số về MF được tính dưới dạng giá trị trung bình của các lần đi tiểu thu được trong hai khoảng thời gian gián cách là 15 phút trong suốt quá trình tiêm truyền dung dịch muối.

Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình ± sai số chuẩn trung bình (± sem). Các hình vẽ và phép phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng GraphPad Prism® (phiên bản 4; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, Mỹ).

Các so sánh thống kê về các trị số (tiêm truyền dung dịch muối) ở nhóm kháng thể kháng CGRP với nhóm kháng thể đối chứng được thực hiện bằng cách sử dụng kiểm nghiệm t không theo cặp của Student.

Chỉ số $p<0,05$ được chấp nhận về ý nghĩa thống kê.

Kết quả:

Như được thể hiện tại Fig.41, ICI đã cao hơn một cách đáng kể và MF đã thấp hơn một cách đáng kể ở nhóm được điều trị bằng kháng thể kháng CGRP (lần lượt là Fig.41A và Fig.41B; $p<0,05$, kiểm nghiệm t không theo cặp của Student). Không quan sát thấy có sự khác biệt đáng kể nào về AM giữa các nhóm (Fig.41C, $p>0,05$, kiểm nghiệm t không theo cặp của Student).

Các kết quả này cho thấy rằng các kháng thể kháng CGRP có thể là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc giảm bớt chứng bàng quang quá hoạt động, cải thiện khả năng nín nhịn tiểu tiện và điều trị các tình trạng tiết niệu liên quan.

Ví dụ 9: Giảm nhẹ chứng đau do bệnh thần kinh ở chuột

Tổn thương xảy ra với các dây thần kinh ngoại vi thường dẫn đến đau xuất chiếu mãn tính là do bệnh thần kinh ở nguồn gốc. Hội chứng đau này bao gồm tính nhạy cảm với tác nhân kích thích bên ngoài (ví dụ, cơ và/hoặc nhiệt) mà bình thường là không có hại. Vì vậy, đau do bệnh thần kinh thì chai lờn với các phương pháp giảm đau truyền thống, làm cho việc điều trị nó trở nên khó khăn. Về phương diện thử nghiệm, đau do bệnh thần kinh có thể được mô hình hóa ở các động vật thông qua chấn thương do phẫu thuật đối với dây thần kinh ngoại vi. Mô hình Chung là một hệ thống như vậy trong đó đau do bệnh thần kinh là do việc buộc dây thần kinh tủy sống là L5 và L6 gây ra.

Trong ví dụ này, việc buộc dây thần kinh tủy sống được thực hiện trên chuột Sprague Dawley đực. Chúng được kiểm tra về tính nhạy cảm đau vào ngày 13 (xác nhận dị cảm đau) và sau đó, một lần nữa sau mỗi lần cho dùng Ab2 bằng cách sử dụng thử nghiệm von Frey về dị cảm đau cơ học để đánh giá hoạt tính chống dị cảm đau có thể có.

Các phương pháp

Các con chuột Sprague Dawley đực (Harlan Laboratories) cân nặng 200-225g lúc đến, được lấy ra khỏi đồ vận chuyển và được đưa vào lồng. Việc kiểm tra sức khỏe bằng mắt được thực hiện trên mỗi động vật bao gồm việc đánh giá bộ lông, chân và lỗ cơ thể. Mỗi động vật cũng được kiểm tra về dấu hiệu bất thường bất kỳ về dáng đứng hoặc di chuyển. Tất cả các con vật được kiểm tra thấy có sức khỏe tốt và được đưa vào nghiên cứu.

Cho các con chuột thích nghi với môi trường mới trong khoảng thời gian tối thiểu là hai ngày trước khi bắt đầu các quy trình thử nghiệm, ngoại trừ việc thu thập ngẫu nhiên dữ liệu thể trọng vào ngày sau khi đến. Các động vật được nhốt riêng biệt trong lồng bằng polycarbonat trong suốt thông thường hoặc lồng bằng polycarbonat trong suốt có bộ phận cách ly cỡ micro có lớp trải tiếp xúc được chiếu xạ được chứng nhận. Thức ăn và nước được cung cấp một cách tự do. Thiết bị kiểm soát môi trường được ấn định để duy trì nhiệt độ là từ 18° đến 26°C (64° đến 79°F) với độ ẩm tương đối là 30% đến 70%. Duy trì chu kỳ sáng:tối là 12:12 giờ.

Các con chuột được kiểm tra về ngưỡng đường chuẩn bằng cách sử dụng sợi von Frey vào ngày -4 hoặc -1 của quá trình thích nghi với môi trường.

Vào ngày 0, các con vật trải qua quy trình buộc dây thần kinh tủy sống. Tất cả các phẫu thuật được thực hiện trong điều kiện vô trùng. Trước khi bắt đầu các phẫu thuật, các con chuột được gây mê. Vùng lưng được cạo sạch và chuẩn bị cho phẫu thuật vô trùng. Đặt các con chuột nằm úp bụng xuống và thực hiện việc rạch chỉ ở phía trái của đường giữa tại vùng L4 – S2. Các cơ dọc xương sống trái được tách từ các mỏm gai (L4 – S2). Khớp mặt đốt sống L6-S1 được kẹp chặt và mỏm ngang được tỉa một cách nhẹ nhành để tạo không gian để tiếp cận dây thần kinh tủy sống L4 & L5. Dây thần kinh tủy sống L5 và L6 trái được phân lập và được buộc với các mũi khâu chỉ 6,0. Sau đó, đóng vết rạch bằng vật liệu khâu và kẹp vết thương da thích hợp. Sau phẫu thuật, cho các con vật dùng Lactated Ringer's Solution (3,0 – 5,0ml) thông qua phương thức tiêm dưới da.

Tất cả các con vật trong các nhóm 1 và 2 đều tiếp nhận thử nghiệm von Frey vào ngày -4 hoặc -1, 13, 14, và 17. Thực hiện việc đo vào ngày 13 trước khi dùng thuốc. Thử nghiệm Von Frey dùng cho dị cảm đau cơ học đánh giá thuộc tính chống nhận

cảm đau của các hợp chất giảm đau. Trong thử nghiệm này, trước tiên, tập cho các con vật quen với buồng thử nghiệm cho chúng đủ bình tĩnh để đánh giá được ngưỡng đau của chúng. Kỹ thuật viên không được biết trước về các nhóm điều trị tác động áp lực nhẹ vào chân sau trái của chuột bằng cách sử dụng một loạt sợi nylon được chia độ (sợi von Frey) có đường kính tăng dần. Ấn các sợi này theo phương vuông góc lên bề mặt bụng của chân cho đến khi chúng uốn cong. Khi được cho là đau, chuột đáp ứng bằng cách rụt chân lại. Dị cảm ngưỡng đau được xác định bằng cách sử dụng phương pháp lên-xuống của Chaplan (Chaplan et al., J Neurosci Methods, 53:55-63, 1994), phương pháp này đem lại lực chính xác cho hành động rụt đối với mỗi con chuột bằng cách sử dụng thang thử nghiệm tâm-vật lý.

Phân chia các con vật vào hai nhóm điều trị vào ngày 13, trên cơ sở điểm số von Frey. Con bất kỳ có điểm số von Frey lớn hơn 6g bị loại khỏi nghiên cứu. Xem lại điểm số von Frey trung bình của mỗi nhóm để đảm bảo rằng các trị số trung bình và độ lệch chuẩn thỏa mãn giả thiết về tính đồng nhất. Các liều lượng được cho dùng bằng phương pháp tiêm vào màng bụng một lần vào ngày 13 (13 ngày sau phẫu thuật) đối với nhóm 1 (Ab2) và nhóm 2 (kháng thể đối chứng âm) (11 con trong mỗi nhóm; Ab2 và kháng thể đối chứng âm được cho dùng ở mức 10 mg/kg). Nhóm 1 tiếp nhận liều tiêm lớn một thể vào tĩnh mạch phụ thêm (không gây mê) của Ab2 vào ngày 17 trước khi thực hiện thử nghiệm hành vi.

Các mẫu máu dùng cho huyết tương được lấy vào ngày 17 đối với nhóm 1 và được phân tích về hiệu giá Ab2.

Ngoài những quan sát vị trí phẫu thuật dự kiến và hiện tượng kéo lê chân gắn liền với phẫu thuật Chung, không có quan sát bất thường nào được ghi nhận. Việc điều trị dường như không có tác dụng phụ có hại đối với sức khỏe tổng quát của động vật cũng không làm đảo lộn tình trạng lên cân bình thường được dự kiến ở các con chuột thời kỳ này.

Kết quả

Tất cả các con vật mà đã trải qua thử nghiệm đường chuẩn trước khi phẫu thuật vào ngày 0 đã có điểm số von Frey là 15 (không được thể hiện) chứng tỏ tính nhạy cảm bình thường. Vào ngày 13 (trước khi cho dùng kháng thể), tất cả các con vật đã có

điểm số von Frey thấp hơn 6g, chứng tỏ rằng tính nhạy cảm đối với tác nhân kích thích cơ học bên ngoài đã phát triển, ngoại trừ hai con vật mà đã bị loại khỏi nghiên cứu. Điểm số von Frey trung bình vào ngày 13 là nhỏ hơn 3g (Fig.42, nhóm cột bên trái). Sau thử nghiệm vào ngày 13, các con vật được cho dùng Ab2 hoặc kháng thể đối chứng âm (10 mg/kg). Vào ngày 14 và 17, điểm số von Frey được kiểm tra một lần nữa và đã cao hơn ở các con vật được điều trị bằng Ab2 so với đối chứng (Fig.42, lần lượt là nhóm cột ở giữa và nhóm cột bên phải).

Các kết quả này cho thấy rằng việc điều trị bằng một kháng thể kháng CGRP như Ab2 có thể giúp phòng ngừa hoặc giảm nhẹ đau do bệnh thần kinh.

Ví dụ 10: Thử nghiệm thứ nhất đánh giá tác dụng của việc cho dùng kháng thể kháng CGRP đối với chứng mất cảm giác đau (Mô hình vẩy đuôi)

Ba thử nghiệm khác nhau (các ví dụ 10-12) được thực hiện để đánh giá tính hiệu quả tiềm năng của việc cho dùng kháng thể kháng CGRP đối với chứng mất cảm giác đau hoặc đau. Trong tất cả các thử nghiệm này, mô hình đáp ứng bằng vẩy đuôi của động vật gặm nhấm (còn được gọi là rụt đuôi) được sử dụng dưới dạng đáp ứng vẩy đuôi của động vật gặm nhấm đối với nhiệt bức xạ là mô hình được sử dụng rộng rãi để phát hiện chất giảm đau hữu ích về tiềm năng. Thử nghiệm này là đặc biệt hữu ích để phân biệt giữa các chất giảm đau giống morphin tác dụng lên thần kinh trung ương (có hoạt tính) và chất chống viêm không opioit hoặc chất chống viêm tác dụng lên thần kinh ngoại vi (không có hoạt tính). Mô hình động vật này và các phương pháp và các chất liệu được sử dụng trong đó được mô tả dưới đây.

Vật liệu và phương pháp

Động vật: Các con chuột đực lấy từ Sprague Dawley đực cân nặng 150 ± 20g.

Kháng thể CGRP thử nghiệm: Ab2

Chất dẫn: Histidin 15mM, Sorbitol 250mM, độ pH 5,5

Hợp chất giảm đau: Morphin

Quy trình đáp ứng vẩy đuôi: Thời gian (giây) cần thiết để đem lại đáp ứng vẩy đuôi do nhiệt bức xạ hội tụ gây ra được đo dưới dạng ngưỡng đau ở các nhóm của 10 con chuột đực lấy từ Sprague Dawley cân nặng 150 ± 20g. Thử nghiệm đường chuẩn

dùng cho đáp ứng vẩy đuôi được thực hiện vào ngày 0. Các con chuột mà có đáp ứng vẩy đuôi là 3-5 giây được lấy vào nghiên cứu và được phân vào các nhóm điều trị được làm cân bằng trên cơ sở đáp ứng vẩy đuôi đường chuẩn. Thời gian ngừng 15 giây được sử dụng để tránh tổn thương mô.

Phát triển tình trạng dung nạp morphin

Mỗi nhóm trong 3 nhóm gồm 10 con chuột Sprague Dawley đực được cho dùng theo liều 2 lần hàng ngày thông qua phương thức dùng thuốc vào màng bụng bằng chất dẫn dung dịch muối (2ml/kg) vào buổi sáng và buổi tối. Ngoài ra, còn cho một trong 3 nhóm dùng bằng phương thức vào màng bụng chất giảm đau (morphin) ở mức liều là 5mg/kg 2 lần hàng ngày trong 7 ngày liên tiếp. Nhóm thứ hai trong 3 nhóm gồm các con chuột này được cho dùng theo phương thức vào màng bụng kháng thể kháng CGRP theo sáng chế (Ab2) ở mức liều là 10mg/kg dưới dạng liều lớn đơn lẻ vào ngày 0. Sau đó, mỗi con chuột trong các nhóm khác nhau được kiểm tra về đáp ứng vẩy đuôi một lần mỗi ngày 30 phút sau liều buổi sáng.

Áp dụng ANOVA một chiều, sau đó là kiểm nghiệm t của Dunnett cho việc so sánh giữa nhóm được điều trị bằng chất dẫn đối chứng và nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm. $P<0,05$ được xem là có ý nghĩa.

Kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện trong Fig.43. Các kết quả trong đó cho thấy rằng kháng thể CGRP thử nghiệm khi được dùng ở mức 10 mg/kg đã đem lại tác dụng giảm đau kéo dài đáng kể đối với tác nhân kích thích đau nhiệt. Các mẫu máu cuối được lấy từ tất cả các con chuột được thử nghiệm thông qua phương pháp chích tim và sau đó, được phân tích về hiệu giá Ab2.

Ví dụ 11: Thử nghiệm vẩy đuôi thứ hai đánh giá tác dụng của kháng thể kháng CGRP đối với chứng mất cảm giác đau) (Chuẩn độ liều lượng kháng thể)

Tập hợp thứ hai gồm các thử nghiệm vẩy đuôi được thực hiện để đánh giá tác dụng của các liều lượng kháng thể kháng CGRP khác nhau đối với chứng mất cảm giác đau bằng cách sử dụng kháng thể kháng CGRP theo sáng chế (Ab2). Chuột được sử dụng trong các thử nghiệm này là cùng một loại như trong thử nghiệm trước đó và quy trình thử nghiệm vẩy đuôi về cơ bản là tương tự. Trong thí nghiệm này chứng mất

cảm giác đau được đem so sánh ở các nhóm khác nhau gồm các con vật được cho dùng các liều lượng kháng thể kháng CGRP khác nhau để đánh giá liệu liều lượng này có tác dụng đối với chứng mất cảm giác đau hay không. Trong tập hợp các thử nghiệm thứ hai, năm nhóm gồm các con vật thử nghiệm được so sánh như sau. Mỗi con trong nhóm đối chứng thứ nhất gồm các con vật được cho dùng một mình chất dẫn mà thôi (histidin 15mM, Sorbitol 250mM, độ pH 5,5), 3 nhóm chuột thì mỗi nhóm được cho dùng các liều lượng khác nhau của cùng một kháng thể kháng CGRP nằm trong chất dẫn (Ab2, lần lượt được cho dùng ở các mức liều là 1 mg/kg, 3 mg/kg hoặc 10 mg/kg vào ngày 0), và nhóm chuột thứ năm được cho dùng 10 mg/kg của kháng thể đối chứng âm (kháng thể kháng digitoxin) cũng vào ngày 0.

Theo cách khác, quy trình thử nghiệm vẩy đuôi về cơ bản được thực hiện như được mô tả trên đây. Đánh giá các kết quả lần nữa bằng cách sử dụng ANOVA một chiều, sau đó là kiểm nghiệm t của Dunnett để so sánh giữa các nhóm được điều trì bằng chất dẫn đối chứng, kháng thể đối chứng âm và bằng kháng thể CGRP thử nghiệm. $P<0,05$ được xem là có ý nghĩa.

Kết quả của các thử nghiệm này được thể hiện trong Fig.44. Có thể thấy được từ đó rằng các liều lượng kháng thể cao hơn của hợp chất thử nghiệm (kháng thể kháng CGRP Ab2 theo sáng chế) đã đem lại tác dụng giảm đau tốt hơn so với các liều lượng thấp hơn. Như dự kiến, kháng thể đối chứng âm đã không đem lại tác dụng rõ rệt đối với chứng mất cảm giác đau so với các nhóm đối chứng.

Ví dụ 12: Thử nghiệm vẩy đuôi thứ ba đánh giá tác dụng của việc cho dùng đồng thời kháng thể kháng CGRP/morphin đối với chứng mất cảm giác đau

Tập hợp các thử nghiệm vẩy đuôi thứ ba cũng được thực hiện để đánh giá các tác dụng của việc cho dùng đồng thời kháng thể kháng CGRP/morphin đối với chứng mất cảm giác đau. Trong các thử nghiệm này, nhóm động vật thứ nhất được cho dùng cùng một chất dẫn một mình mà thôi ở mức liều là 5ml/kg. Nhóm động vật thứ hai được cho dùng morphin vào ngày 1-10 ở mức liều là 5mg/kg, được cho dùng hai lần mỗi ngày, trong đó các con vật này vào ngày 0 còn được cho dùng kháng thể kháng CGRP Ab2 ở mức liều là 10mg/kg. Nhóm động vật thứ ba được cho dùng morphin lần nữa chỉ vào ngày 1-4 ở nồng độ liều là 5 mg/kg, được cho dùng hai lần mỗi ngày, và còn được cho

dùng kháng thể Ab2 vào ngày 0, ở mức liều là 10mg/kg. Tất cả các phương thức dùng thuốc là i.p (vào trong màng bụng).

Các thử nghiệm vẩy đuôi được thực hiện ở mỗi con vật trong số các nhóm động vật này hàng ngày từ ngày 0-10. Kết quả của các thử nghiệm vẩy đuôi này được đánh giá lần nữa bằng cách sử dụng ANOVA một chiều, sau đó là kiểm nghiệm t của Dunnett để so sánh giữa các nhóm được điều trị bằng chất dẫn đối chứng, kháng thể đối chứng âm và bằng kháng thể kháng CGRP thử nghiệm. $P<0,05$ được xem là có ý nghĩa.

Kết quả của những so sánh này được tóm tắt trong Fig.45. Các con vật được điều trị bằng Ab2 tiếp nhận liều morphin hàng ngày trong suốt thử nghiệm đã biểu hiện tình trạng dung nạp morphin, và sau ngày 5, thời gian vẩy đuôi đã giảm hầu như đến mức của các con vật đối chứng được điều trị bằng chất dẫn. Ngược lại, ở các con vật được điều trị bằng Ab2 tiếp nhận chỉ morphin mà thôi cho đến ngày 4, thời gian vẩy đuôi được cải thiện vào ngày 5 và vẫn được cải thiện cho đến ngày 8. Các kết quả này cho thấy rằng việc cho dùng kháng thể kháng CGRP có thể có tác dụng giảm đau thậm chí sau khi khởi phát tình trạng dung nạp morphin, tình trạng này có thể rõ rệt hơn khi rút morphin.

Ví dụ 13: Giảm nhẹ chứng đau nội tạng ở chuột

Các bệnh nhân mắc hội chứng ruột kích thích (Irritable Bowel Syndrome-IBS) biểu hiện ngưỡng cảm giác nội tạng thấp hơn đối với thử nghiệm làm căng phồng trực tràng-ruột kết bằng quả bóng (Ritchie, Gut, 1973, 14:125-32). Trong IBS, đã thấy được rằng có tính nhạy cảm đau tăng cao của trục não-ống tiêu hóa, với mẫu hình hoạt hóa bình thường. Trước đó, đã biết được rằng việc tiêm axit trinitrobenzen sulfonic (TNBS) vào đoạn ruột kết gần đã gây ra chứng quá mẫn ruột kết mãn tính, được đo ở những con chuột tỉnh táo bằng ngưỡng đau giảm khi đáp ứng lại thử nghiệm làm căng phồng ruột kết (Diop et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 302:1013-22). Chứng quá mẫn mãn tính này được tìm thấy ở đoạn ruột kết không viêm xa và kéo dài trong 21 ngày. Nó đã bắt chước các đặc tính nhất định của IBS và vì vậy, có thể sử dụng nó làm mô hình để khảo sát bằng thử nghiệm các khía cạnh sinh lý bệnh học của rối loạn này.

Thử nghiệm này được dùng để xác định tác dụng chống quá mẫn tiềm năng của hợp chất dùng cho chứng quá mẫn ruột kết do TNBS gây ra.

Một vài nghiên cứu đã kết luận CGRP có liên can đến chứng đau nội tạng (Friese et al., Regul Pept 1997;70:1–7; Gschossmann et al., Neurogastroenterol Motil 2001;13:229–36; Julia và Bueno, Am J Physiol 1997;272:G141–6; Plourde et al., Am J Physiol 1997;273:G191–6). CGRP là peptit dồi dào nhất của các sợi hướng tâm nhạy cảm với capsaixin có nguồn gốc dạ dày-ruột, chiếm lên đến 80% tổng tính phản ứng miễn dịch của peptit (Clague et al., Neurosci Lett 1985;56:63–8; Sternini et al., Gastroenterology 1987;93:852–62). Ngoài ra, việc tiêm CGRP còn gây ra chứng quá mẫn ruột kết ở mô hình TNBS (Delafoy et al., 2006, Gut 55:940-5), chứng này được khắc phục bằng chất đối kháng peptit CGRP (CGRP 8-37).

Ví dụ này mô tả việc thực hiện thử nghiệm kháng thể kháng CGRP ở mô hình của chứng đau nội tạng (chứng quá mẫn ruột kết mãn tính do TNBS gây ra) ở chuột.

Các phương pháp

Chuột Sprague-Dawley đực, cân nặng từ 390 đến 450g, vào ngày phẫu thuật, được lấy vào nghiên cứu này. Chúng được nhốt trong phòng được kiểm soát nhiệt độ (19,5°C - 24,5°C) và độ ẩm tương đối (45% - 65%) với chu kỳ sáng/tối 12 giờ. Nhốt 2 hoặc 3 con trong mỗi lồng và khoảng thời gian thích nghi với môi trường (ít nhất là 5 ngày) được theo dõi trước khi thực hiện thử nghiệm. Mỗi con chuột được nhận diện bằng dấu ở đuôi. Nghiên cứu này được thực hiện theo hướng dẫn của Committee for Research and Ethical Issue of the I.A.S.P. (1983) và European guidelines 2010/63/UE.

Gây ra hiện tượng nhạy cảm ruột kết bằng phương pháp cho dùng axit trinitrobenzen sulfonic bằng phẫu thuật (TNBS, 50mg/kg) 7 ngày trước khi thực hiện thử nghiệm hành vi. Các con vật đã bị bỏ đói (24 giờ) trải qua phẫu thuật. Một cách vắn tắt là, trong điều kiện gây mê (Axepromazin 5mg/kg / Ketamin 30mg/kg), tiêm TNBS (50mg/kg, 1ml/kg) vào phần gần của ruột kết (1cm từ ruột tịt). Sau khi phẫu thuật, đưa các con vật trở lại lồng của chúng trong môi trường được quy định, và cho chúng ăn một cách tự do cho đến ngày thử nghiệm, 7 ngày sau. Các con vật "nguyên sơ" (các con chuột không phẫu thuật) được đặt vào các điều kiện nhốt tương tự.

Cho các con vật dùng kháng thể kháng CGRP Ab2 hoặc kháng thể đối chứng âm (cả hai ở mức 10mg/kg) vào tĩnh mạch 24 giờ trước khi xác định ngưỡng ruột kết. Ba nhóm chuột được lấy vào nghiên cứu này:

Nhóm 1: nhóm "nguyên sơ" bao gồm các con vật đã không trải qua quá trình phẫu thuật hoặc điều trị bằng TNBS vào D-7 (ngày -7) và được điều trị bằng kháng thể đối chứng 24 giờ trước thử nghiệm (tức là D-1) (tức là các lần đo ngưỡng căng phồng ruột kết vào D0) (n=7).

Nhóm 2: Nhóm "TNBS" bao gồm các con vật mà đã trải qua phẫu thuật vào D-7 và đã được điều trị bằng kháng thể đối chứng (24 giờ trước thử nghiệm (tức là D-1) (tức là các lần đo ngưỡng căng phồng ruột kết vào D0) (n=8).

Nhóm 3: Nhóm "được điều trị" bao gồm các con vật mà đã trải qua phẫu thuật vào D-7 và đã được điều trị bằng Ab2, 24 giờ trước ngày thử nghiệm (tức là D-1) (tức là các lần đo ngưỡng căng phồng ruột kết vào D0) (n=8).

Bảy ngày (D7) sau lần tiêm TNBS, đánh giá tính nhạy cảm ruột kết bằng cách đo áp suất trong ruột kết cần thiết để gây đáp ứng hành vi trong suốt thử nghiệm làm căng phồng ruột kết do việc bơm phồng quả bóng được đưa vào ruột kết. Các thử nghiệm được thực hiện bởi thí nghiệm viên không được biết trước về thử nghiệm này. Đáp ứng này được đặc trưng bởi hiện tượng nâng cao phần sau của cơ thể con vật và hiện tượng co bụng có thể nhìn thấy được rõ ràng tương ứng với các cơn co trầm trọng (Al Chaer et al., Gastroenterology 2000, 119:1276-1285) và được sử dụng làm dấu hiệu đau (Bourdu et al., Gastroenterology. 2005:128, 1996-2008). Quả bóng (5cm) được đút vào trực tràng theo phương thức xâm lấn tối thiểu đến 10cm từ hậu môn của các con vật tỉnh táo bị bỏ đói (24 giờ), và ống thông được quấn bằng băng dính vào gốc của đuôi. Sau đó, đặt các con chuột vào phần giữa của hộp Plexiglass và nối ống thông vào thiết bị điều áp điện tử. Sau khoảng thời gian thích nghi với môi trường 30 phút với quả bóng đút vào, tăng áp suất ruột kết lên dần dần theo các bậc 5 mmHg mỗi 30 giây từ 5 đến 75mmHg (ngưỡng) cho đến khi hành vi đau được biểu lộ. Bốn lần xác định được thực hiện, 30 phút, 50 phút, 70 phút và 90 phút sau khi đút bóng.

Bằng cách sử dụng dữ liệu từ mỗi thử nghiệm, tỷ lệ phần trăm của hoạt tính đối với chứng quá mẫn ruột kết do việc cho dùng TNBS vào ruột kết gây ra được tính như sau

$$(Activity\ percentage\ )_{Treated} = \frac{Distention\ threshold\ _{Treated} - Distention\ threshold\ _{TNBS}}{Distention\ threshold\ _{Naive} - Distention\ threshold\ _{TNBS}} x100$$

Distention threshold$_{Treated}$ là trung bình cộng của các trị số của nhóm "được điều trị"; *Distention threshold*$_{TNBS}$ là trung bình cộng của các trị số của nhóm "TNBS"; và *Distention threshold*$_{Naive}$ là trung bình cộng của các trị số của nhóm "nguyên sơ".

Kết quả

Khả năng của kháng thể kháng CGRP trong việc giảm bớt chứng đau nội tạng được kiểm tra ở mô hình chuột mà trong đó chứng quá mẫn ruột kết mãn tính là do việc cho dùng TNBS gây ra. Đau nội tạng được định lượng bằng cách đo ngưỡng căng phồng ruột kết, tức là, lượng áp suất bụng mà các con vật có thể chịu đựng trước khi biểu hiện đáp ứng hành vi (co cơ). Các trị số ngưỡng căng phồng ruột kết cao hơn biểu đạt độ nhạy cảm thấp hơn. Như đã dự kiến, việc điều trị bằng TNBS tạo ra ngưỡng căng phồng ruột kết giảm đáng kể so với các con vật nguyên sơ (Fig.46, hãy so sánh cột giữa (được điều trị bằng TNBS) và cột trái (nguyên sơ)). Việc cho dùng Ab2 đã cải thiện ngưỡng căng phồng ruột kết so với các con vật đối chứng (Fig.46, hãy so sánh cột phải (được điều trị bằng Ab2) và cột giữa (đối chứng)). Sự cải thiện xuất phát từ việc cho dùng Ab2 thì có ý nghĩa về mặt thống kê ($p < 0,05$, kiểm nghiệm t của Student, so sánh với TNBS + nhóm đối chứng âm). Hoạt tính chống chứng quá mẫn của Ab2 được tính là 27% (có tính chỉ báo về độ giảm nhẹ chứng quá mẫn do TNBS gây ra).

Các kết quả này cho thấy rằng các kháng thể kháng CGRP có thể là hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc giảm bớt đau nội tạng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng polypeptit liên quan đến gen calcitonin (calcitonin gene related polypeptide-CGRP) của người được phân lập hoặc tái tổ hợp mà liên kết đặc hiệu với CGRP của người, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người nêu trên gồm có các polypeptit V_L mà bao gồm các polypeptit V_L có các vùng quyết định tính bổ sung (complementarity determining region-CDR) CDR1, CDR2 và CDR3 lần lượt với SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 và SEQ ID NO: 57, và bao gồm polypeptit V_H gồm các polypeptit V_H CDR CDR1, CDR2, và CDR3 lần lượt với SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59 và SEQ ID NO: 60.

2. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51.

3. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_H có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

4. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51.

5. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_H có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

6. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L giống hệt với polypeptit của SEQ ID NO: 51.

7. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_H giống hệt với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

8. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51 và polypeptit V_H có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

9. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51 và polypeptit V_H có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

10. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L có ít nhất là 98% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51 và polypeptit V_H có ít nhất là 98% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

11. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L của SEQ ID NO: 51 và polypeptit V_H của SEQ ID NO: 53.

12. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có chuỗi polypeptit nhẹ của SEQ ID NO: 52 và chuỗi polypeptit nặng của SEQ ID NO: 54.

13. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có vùng ổn định của người hoặc đoạn của chúng.

14. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 12, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có vùng ổn định IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 của người hoặc đoạn của chúng.

15. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này không được glycosyl hóa hoặc nếu được glycosyl hóa thì chỉ chứa các gốc manoza.

16. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này không được glycosyl hóa ở vị trí N.

17. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này có chứa vùng Fc đã được biến đổi để thay đổi chức năng hiệu ứng, thời gian bán hủy, sự thủy phân protein, và/hoặc sự glycosyl hóa.

18. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này là kháng thể được nhân tính hóa, kháng thể chuỗi đơn hoặc kháng thể khảm.

19. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này được gắn trực tiếp hoặc gián tiếp vào chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc tác nhân trị liệu.

20. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể nêu trên liên kết với CGRP với tỉ lệ phân ly (K_{off}) nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1},10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1}, hoặc 10^{-7} S^{-1}.

21. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 1, trong đó đoạn nêu trên được chọn từ đoạn Fab, đoạn Fab', hoặc đoạn $F(ab')_2$.

22. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 21, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể nêu trên còn bao gồm phần hiệu ứng.

23. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo điểm 1.

24. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo điểm 11.

25. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng polypeptit liên quan đến gen calcitonin (CGRP) của người được phân lập hoặc tái tổ hợp mà liên kết đặc hiệu với CGRP của người, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người nêu trên gồm có polypeptit V_L mà bao gồm các polypeptit V_L có các vùng quyết định tính bổ sung (CDR) CDR1, CDR2 và CDR3 lần lượt của SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56 và SEQ ID NO: 57, và bao gồm polypeptit V_H gồm các polypeptit V_H CDR CDR1, CDR2, và CDR3 lần lượt của SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59 and SEQ ID NO: 60, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người nói trên được nhân tính hóa hoặc là kháng thể khảm.

26. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, gồm có ít nhất một trong số: polypeptit V_L có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51, và polypeptit V_H có ít nhất là 90% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

27. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có ít nhất một trong số: polypeptit V_L có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51, và polypeptit V_H có ít nhất là 95% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

28. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có polypeptit V_L giống hệt với polypeptit của SEQ ID NO: 51, và polypeptit V_H giống hệt với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

29. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có ít nhất một trong số: polypeptit V_L có ít nhất là 98% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 51, và polypeptit V_H có ít nhất là 98% tính tương đồng với polypeptit của SEQ ID NO: 53.

30. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có chuỗi polypeptit nhẹ của SEQ ID NO: 52 và chuỗi polypeptit nặng của SEQ ID NO: 54.

31. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có vùng ổn định của người hoặc đoạn của chúng.

32. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này gồm có vùng ổn định IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4 của người hoặc đoạn của chúng.

33. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này không được glycosyl hóa hoặc nếu được glycosyl hóa chỉ chứa gốc monoza, và/hoặc không phải là N-glycosyl hóa.

34. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25 trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này chứa vùng Fc mà đã được biến đổi để thay đổi chức năng hiệu ứng, thời gian bán hủy, sự thủy phân protein, và/hoặc sự glycosyl hóa.

35. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể này được gắn trực tiếp hoặc gián tiếp vào chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc tác nhân trị liệu.

36. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể nêu trên liên kết vào CGRP với tỉ lệ phân ly (K_{off}) là nhỏ hơn hoặc bằng 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1},10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1}, or 10^{-7} S^{-1}.

37. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 25, trong đó đoạn nêu trên được chọn từ đoạn Fab, đoạn Fab', hoặc đoạn $F(ab')_2$.

38. Kháng thể hoặc đoạn kháng thể kháng CGRP của người theo điểm 37, trong đó kháng thể hoặc đoạn kháng thể nêu trên còn bao gồm phần hiệu ứng.

39. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo điểm 25.

40. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn kháng thể theo điểm 28.

Fig. 1

Ab1

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab1 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 4)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab1 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 3)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab1 (thể khảm). CRD1: in đậm; CRD2: gạch dưới; CRD3: in nghiêng.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGIN<u>DNTYYASWAKG</u>RFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 8, 9, 10)

Trình tự ADN vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab1 (thể khảm). CRD1: in đậm; CRD2: gạch dưới; CRD3: in nghiêng.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGA<u>GTCATTGGTATTA</u>
<u>ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGC</u>CGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 143)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab1 (thể khảm)

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID số 144)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab1 (thể khảm)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 2)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhẹ của Ab1 (thể khảm)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID số 1)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhẹ của Ab1 (thể khảm). CRD1: in đậm; CRD2: gạch dưới; CRD3: in nghiêng.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECA
DAATYYC*CLGSYDCSSGDCFV*FGGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số: 5, 6, 7)

Trình tự ADN vùng biến đổi chuỗi nhẹ của Ab1 (thể khảm). CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 141)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab1 (thể khảm)

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCT
GGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 142)

Fig. 2

Ab2

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng Ab2 (được nhân tính hóa) - sản xuất từ động vật có vú

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 14)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab2(được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 13)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab2(được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số: 18, 19, 20)

Trình tự ADN vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab2(được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 153)

Trình tư ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab2(được nhân tính hóa)- sản xuất từ đông vât có vú

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 154)

Trình tư protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab2 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 12)

Trình tư protein vùng biến đổi của chuỗi nhe của Ab2 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 11)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab2 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 15, 16, 17)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab2 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 151)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab2(được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 152)

Fig. 3

Ab3

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab3 (được nhân tính hóa) -sản xuất từ nấm men

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 24)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi năng của Ab3 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 23)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab3 (được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMO**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 28, 29, 30)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab3 (được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 163)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab3(được nhân tính hóa) - sản xuất từ nấm men

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 164)

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab3 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 22)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab3 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 21)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab3(được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYY*CLGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 25, 26, 27)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab3 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 161)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab3 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 162)

Fig. 4

Ab4

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab4 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 34)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab4 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 33)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab4 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số: 38, 39, 40)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab4 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGCACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 173)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab4 (thể khảm)

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID số 174)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab4 (thể khảm)

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 32)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab4 (thể khảm)

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID số 31)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab4 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCN
DAAAYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số 35, 36, 37)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab4 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGC
GTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTT*TCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 171)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab4 (thể khảm)

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 172)

Fig. 5

Ab5

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab5 (được nhân tính hóa) - sản xuất từ đông vật có vú

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 44)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab5 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 43)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab5 (được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

Ab5 Variable region heavy chain (humanized) protein sequence. CDR1: Bold; CDR2: Underlined; CDR3: Italics

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 48, 49, 50)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab5(được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 183)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab5 (đươc nhân tính hóa)

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 184)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab5 (đươc nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 42)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab5 (đươc nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 41)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab5 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*CLGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 45, 46, 47)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹcủa Ab5 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 181)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab5 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 182)

Fig. 6

Ab6

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab6 (được nhân tính hóa) -sản xuất từ nấm men

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 54)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab6 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 53)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab6 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 48, 59, 60)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab6 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 193)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab6 (được nhân tính hóa) -sản xuất từ nấm men

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 194)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab6 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 52)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab6 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 51)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab6 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 55, 56, 57)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab6 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 191)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của Ab6 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 192)

Fig. 7

Ab7

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab7 (thể khảm)

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 64)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi năng của Ab7 (thể khảm)

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 63)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab7 (thể khảm) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID cac số 68, 69, 70)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab7 (thể khảm) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGG
TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 203)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab7 (thể khảm)

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGT
ATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 204)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab7 (thể khảm)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 62)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab7 (thể khảm)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID số 61)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab7 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSTGDCFV*FGGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số 65, 66, 67)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab7 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACG
TGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 201)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab7 (thể khảm)

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 202)

Fig. 8

Ab8

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab8 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 74)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi năng của Ab8 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 73)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab8 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 78, 79, 80)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab8 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 213)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab8 (được nhân tính hóa)

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 214)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab8 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 72)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhẹ của Ab8 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 71)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab8 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSTGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 75, 76, 77)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab8 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 211)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab8 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 212)

Fig. 9

Ab9

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab9 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 84)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab9 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 83

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab9 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS**SYYMQ**WVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTR*GDI*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID cac số 88, 89, 90)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab9 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGT**AGCTACTACATGCAG**TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGT
GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 223)

Trình tư ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab9 (thể khảm)

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTG
ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
GAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID số 224)

Trình tư protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab9 (thể khảm)

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 82)

Trình tư protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab9 (thể khảm)

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID số 81)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab9 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số 85, 86, 87)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab9 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTT*TCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 221)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab9 (thể khảm)

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 222)

Fig. 10

Ab10

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab10 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 94)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab10 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 93)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab10 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 98, 99, 100)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab10 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**ATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 223)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab10 (được nhân tính hóa)

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 234)

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab10 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 92)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab10 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 224)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab10 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*CLGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 95, 96, 97)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab10 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 231)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab10 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 232)

Fig. 11

Ab11

Trình tự protein có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab11 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 104)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi năng của Ab11 (thể khảm)

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 103)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab11 (thể khảm) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 108, 109, 110)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab11 (thể khảm) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACT**AACTACTATATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGCGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 243)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab11 (thể khảm)

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID số 244)

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab11 (thể khảm)

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 102)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhẹ của Ab11 (thể khảm)

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID số 101)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab11 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*CLGSYDCSNGDCFV*FGGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số 105, 106, 107)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab11 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAG
AGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 241)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab11 (thể khảm)

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 242)

Fig. 12

Ab12

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab12 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 114)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab12 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 113)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab12 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVY
LQMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 108, 109, 120)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab12 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACT**AACTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 253)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab12 (được nhân tính hóa)

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 254)

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab12 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 112)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab12 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 111)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab12 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*CLGSYDCSNGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 115, 116, 117)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab12 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CGGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 251)

Trình tự ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab12 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 252)

Fig. 13

Ab13

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab13 (thể khảm)

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 124)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab13 (thể khảm)

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSS (SEQ ID số 123)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab13 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS**SNAMW**WVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCAR*DLDL*WGPGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 128, 129, 130)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab13 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGT**AGCAATGCAATGTGG**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAA
TGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACT
CTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGA*GATCTTGACTTG*TGGGGCCCGGGCA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 263)

Trình tư ADN có đô dài đầy đủ của chuỗi năng của Ab13 (thể khảm)

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAAT
GGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTC
TGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT
CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 264)

Trình tư protein có đô dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab13 (thể khảm)

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 122)

Trình tư protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab13 (thể khảm)

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID số 121)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhẹ của Ab13 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINC**QASESLYNNNALA**WFQQKPGQPPKRLIY<u>DASKLAS</u>GVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYC*GGYRSDSVDGVA*FAGGTEVVVKR (lần lượt là SEQ ID các số 125, 126, 127)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi năng của Ab13 (thể khảm) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGT**
GAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATG<u>A</u>
<u>TGCATCCAAACTGGCATCT</u>GGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGT
GGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*GGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCT*TTCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID số 261)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhẹ của Ab13 (thể khảm)

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTG
AGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGC
ATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 262)

Fig. 14

Ab14

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab14 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID số 134)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nặng của Ab14 (được nhân tính hóa)

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID số 133)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab14 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (lần lượt là SEQ ID các số 138, 139, 140)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nặng của Ab14 (được nhân tính hóa) CDR1: in đậm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID số 273)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nặng của Ab14 (được nhân tính hóa)

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

(SEQ ID số 274)

Trình tự protein có độ dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab14 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID số 132)

Trình tự protein vùng biến đổi chuỗi nhe của Ab14 (được nhân tính hóa)

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID số 131)

Trình tự protein vùng biến đổi của chuỗi nhe của Ab14 (được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (lần lượt là SEQ ID các số 135, 136, 137)

Trình tự ADN vùng biến đổi của chuỗi nhe của Ab14 (được nhân tính hóa) CDR1: in đâm; CDR2: gạch dưới; CDR3: in nghiêng

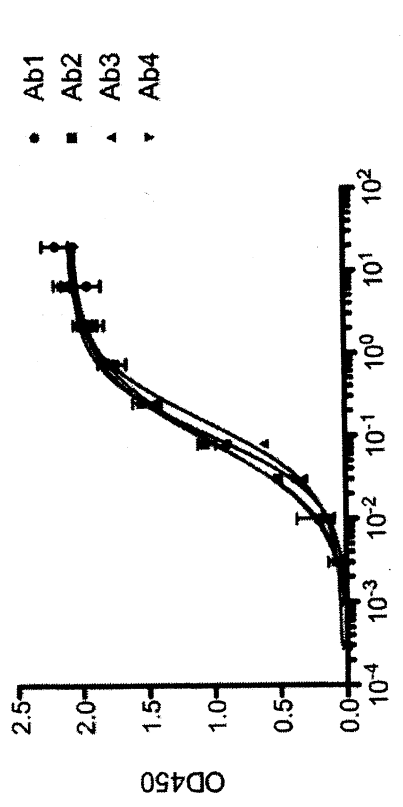
CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID số 271)

Trình tự ADN có độ dài đầy đủ của chuỗi nhe của Ab14 (được nhân tính hóa)

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID số 272)

Fig. 15

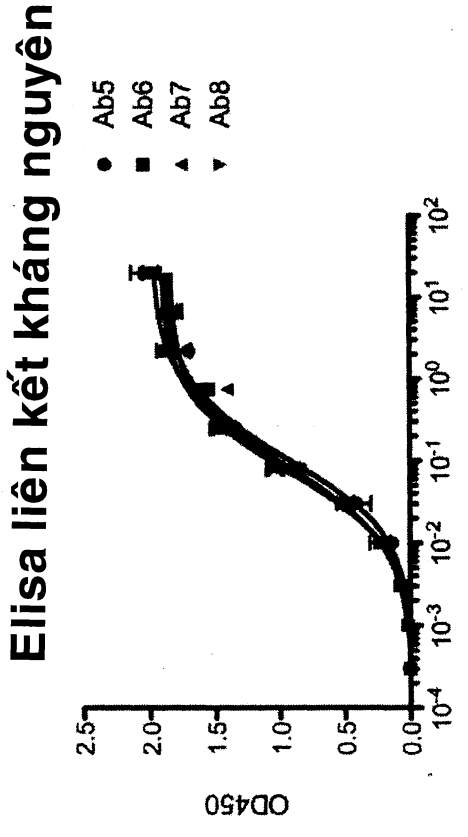
Elisa CGRPα người



	EC50 (pM)
Ab1	103
Ab2	83
Ab3	154
Ab4	88

Fig. 16

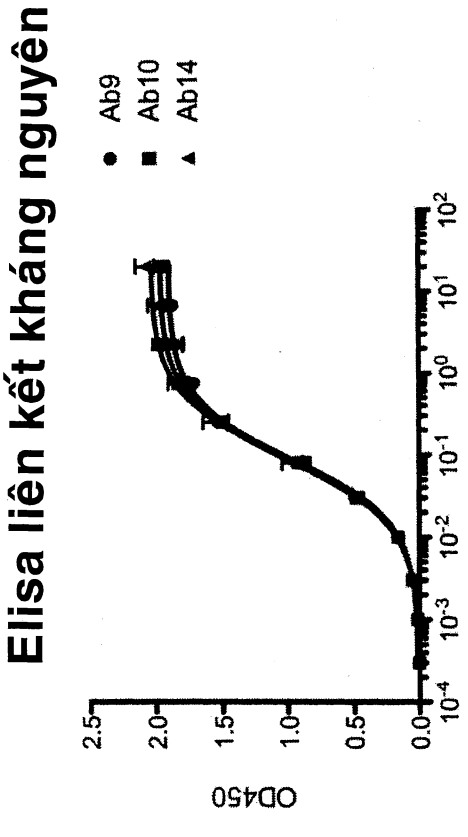
Elisa CGRPα người



	EC50 (pM)
Ab5	103
Ab6	95
Ab7	70
Ab8	74

Fig. 17

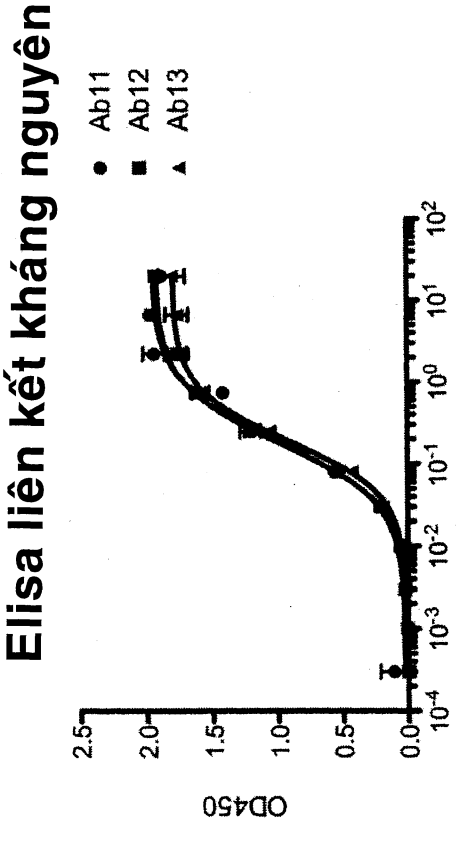
Elisa CGRPα người



	EC50 (pM)
Ab9	79
Ab10	92
Ab14	89

Fig. 18

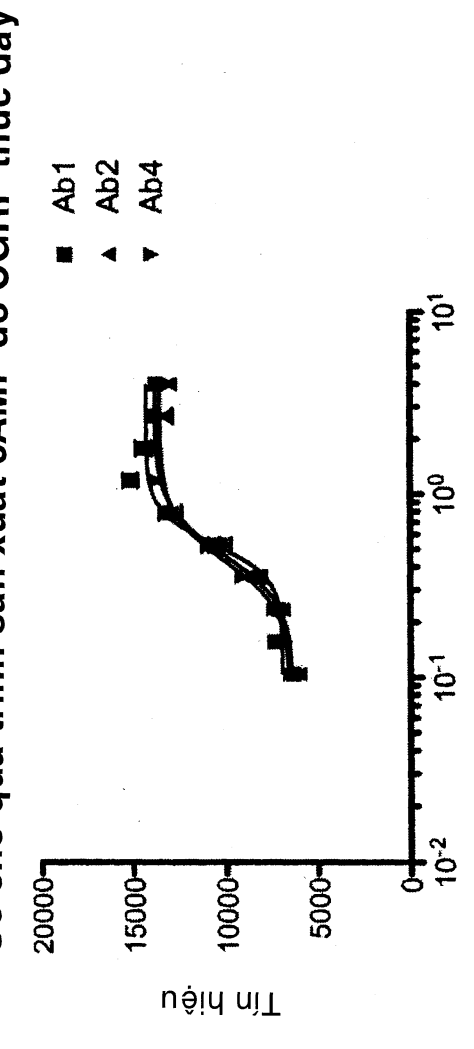
Elisa CGRPα người



	EC50 (pM)
Ab11	184
Ab12	171
Ab13	188

Fig.19

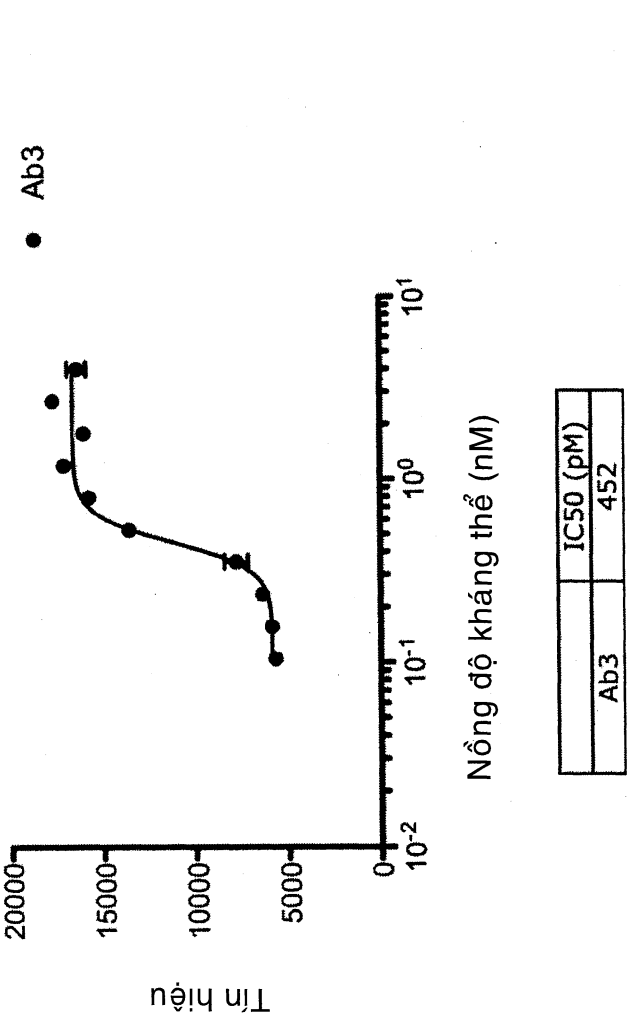
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab1	531
Ab2	452
Ab4	429

Fig.20

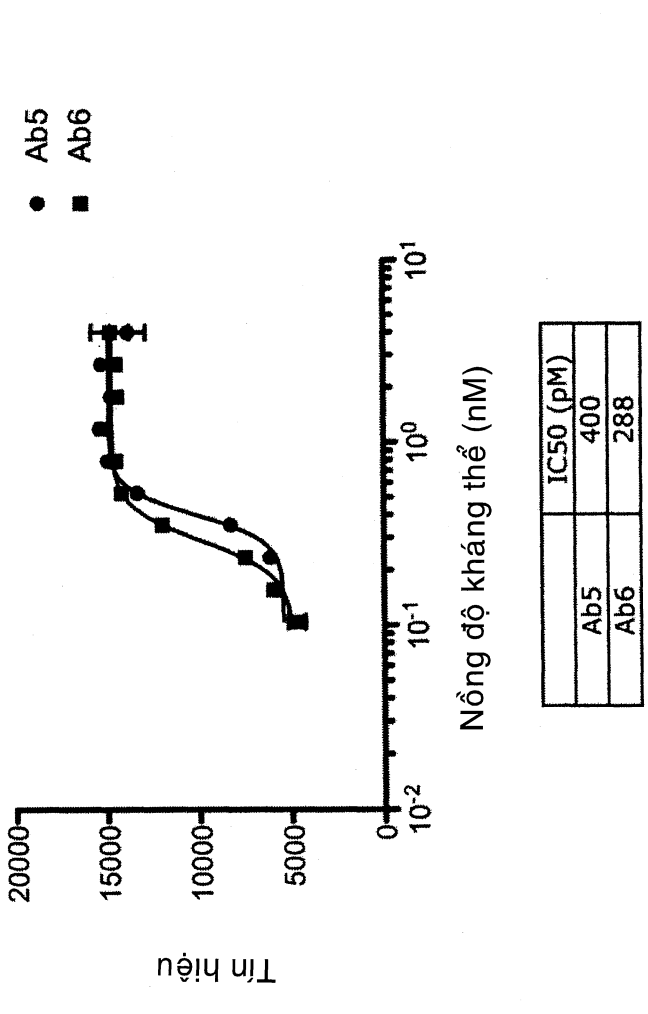
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab3	452

Fig. 21

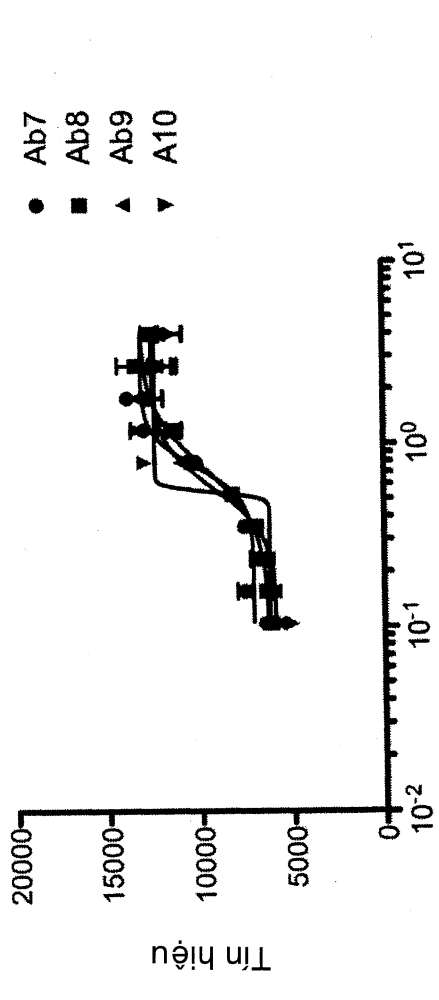
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab5	400
Ab6	288

Fig. 22

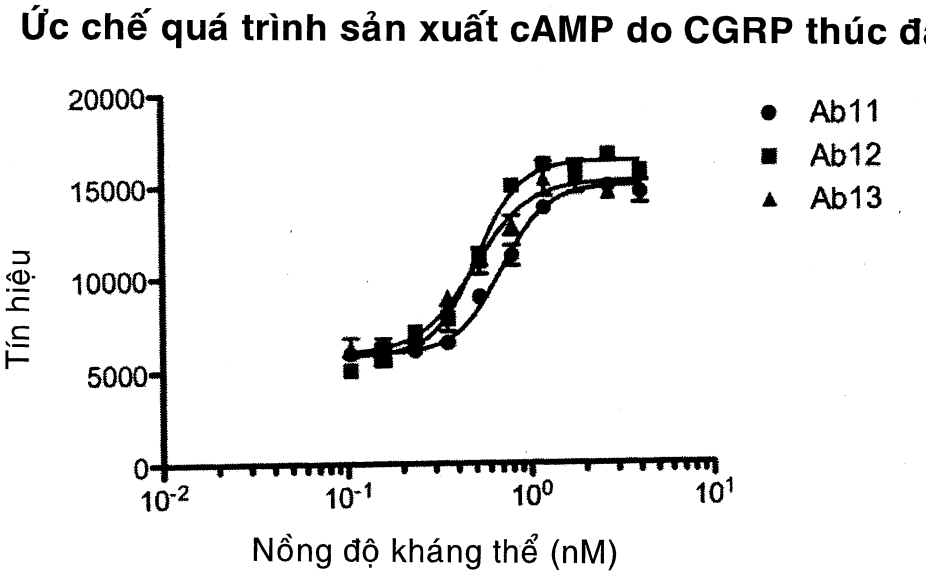
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab7	743
Ab8	734
Ab9	568
A10	542

Fig. 23

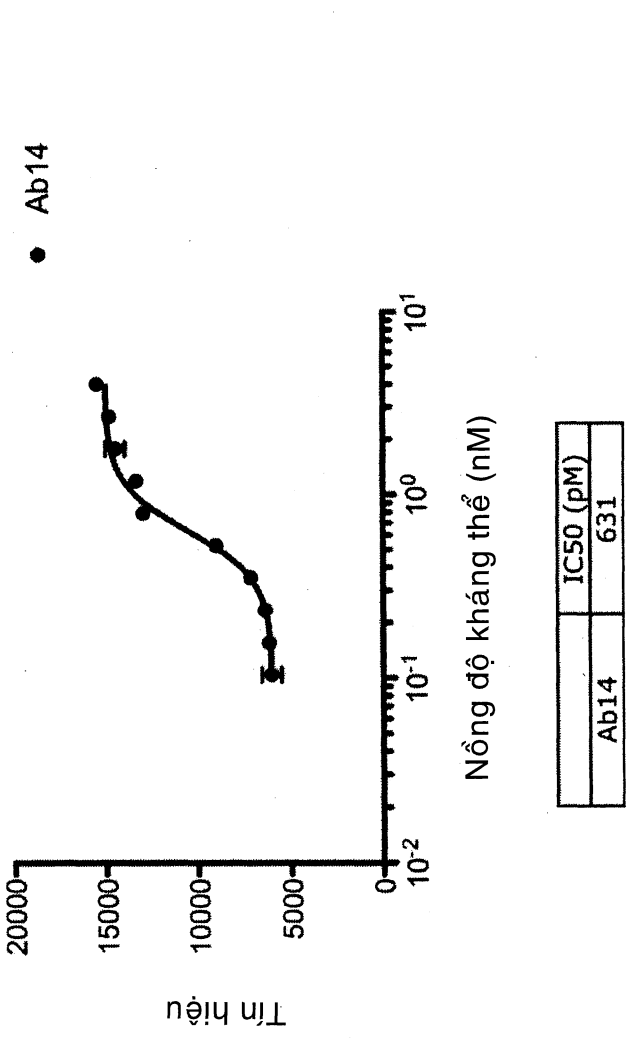
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab11	698
Ab12	511
Ab13	498

Fig. 24

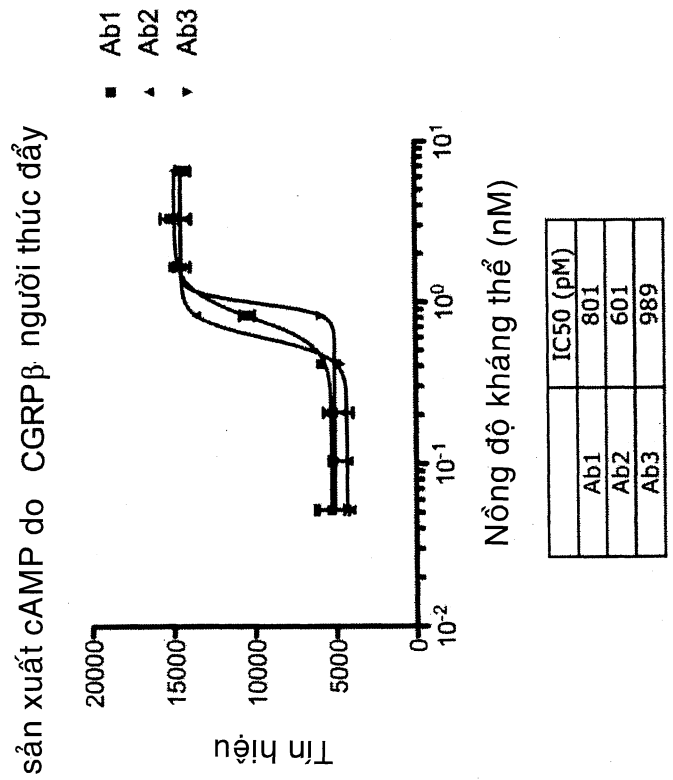
cAMP do CGRPα người



	IC50 (pM)
Ab14	631

Fig. 25

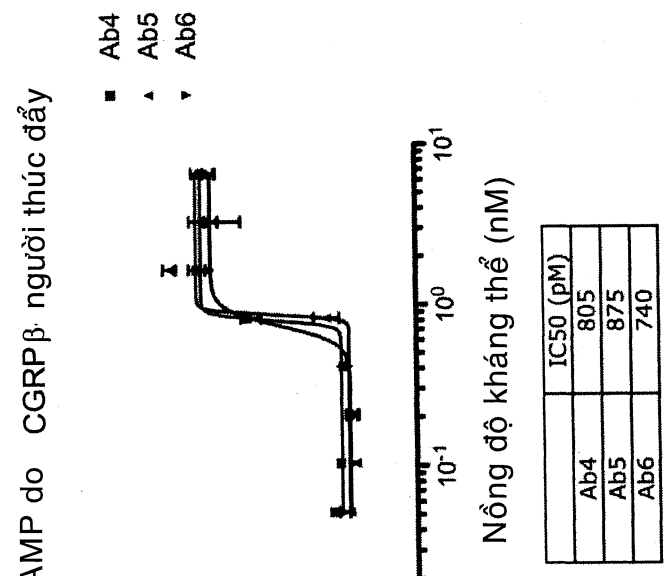
cAMP do CGRPβ người



	IC50 (pM)
Ab1	801
Ab2	601
Ab3	989

Fig. 26

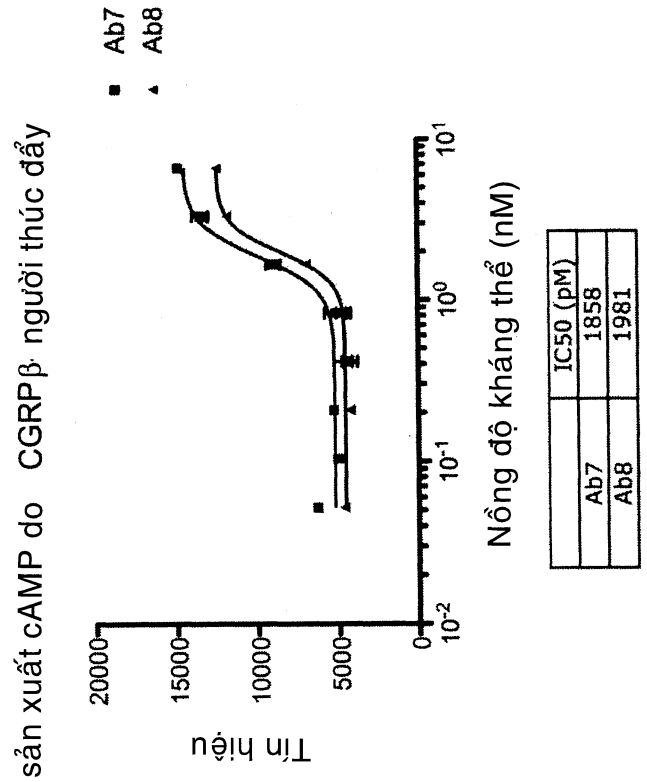
cAMP do CGRPβ người



	IC50 (pM)
Ab4	805
Ab5	875
Ab6	740

Fig. 27

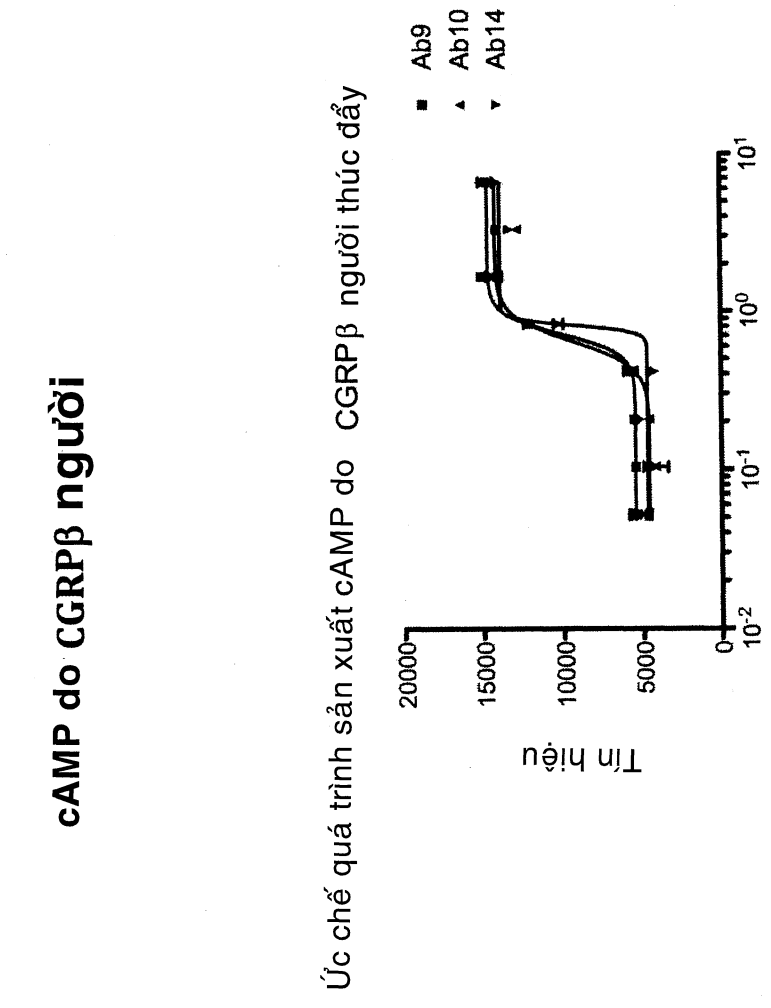
cAMP do CGRPβ người



	IC50 (pM)
Ab7	1858
Ab8	1981

Fig. 28

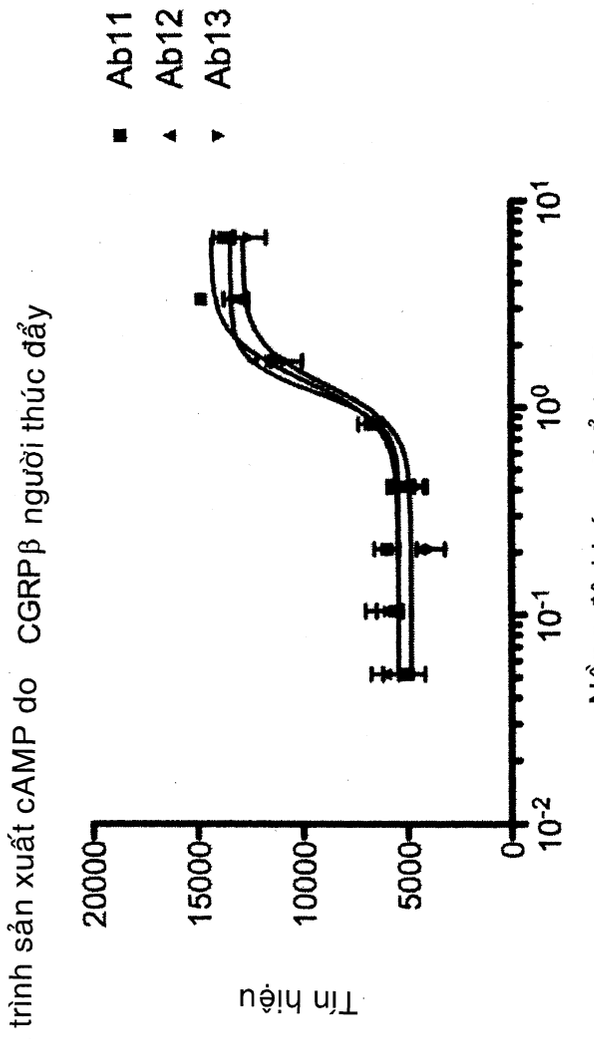
cAMP do CGRPβ người



	IC50 (pM)
Ab9	716
Ab10	641
Ab14	812

Fig. 29

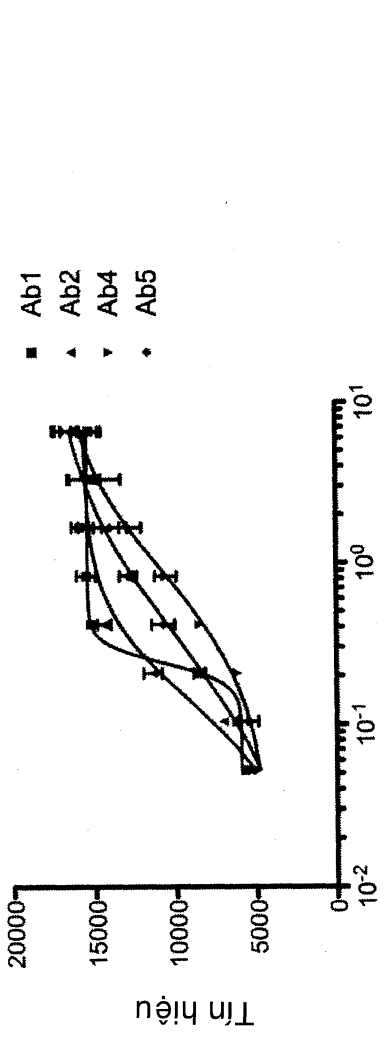
cAMP do CGRPβ người



	IC50 (pM)
Ab11	1344
Ab12	1181
Ab13	1276

Fig. 30

cAMP do CGRP chuột



	IC50 (pM)
Ab1	239
Ab2	142
Ab4	868
Ab5	334

Fig. 31

cAMP do CGRP chuột

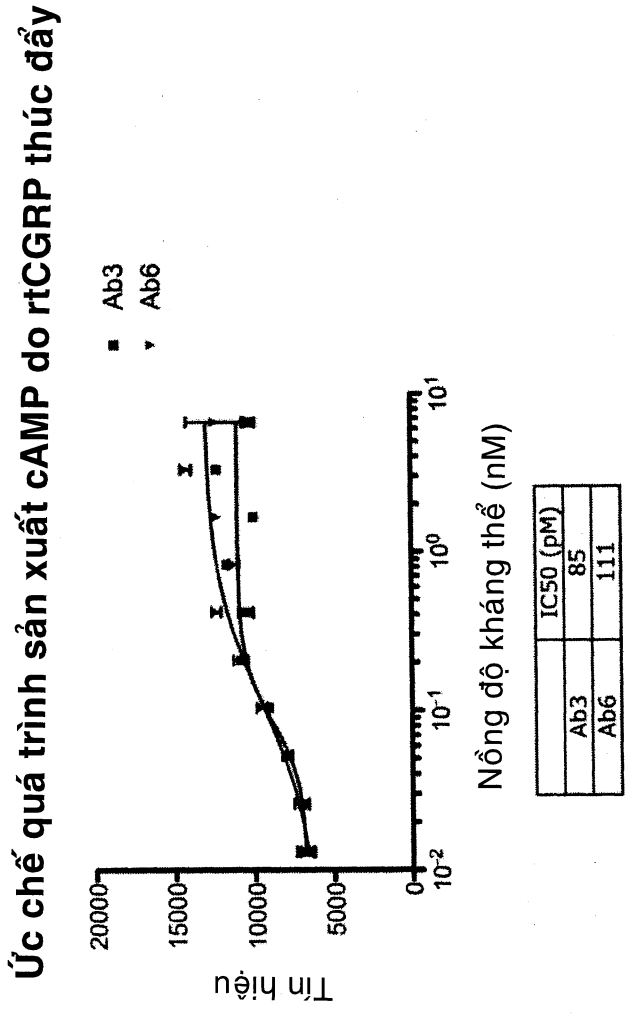
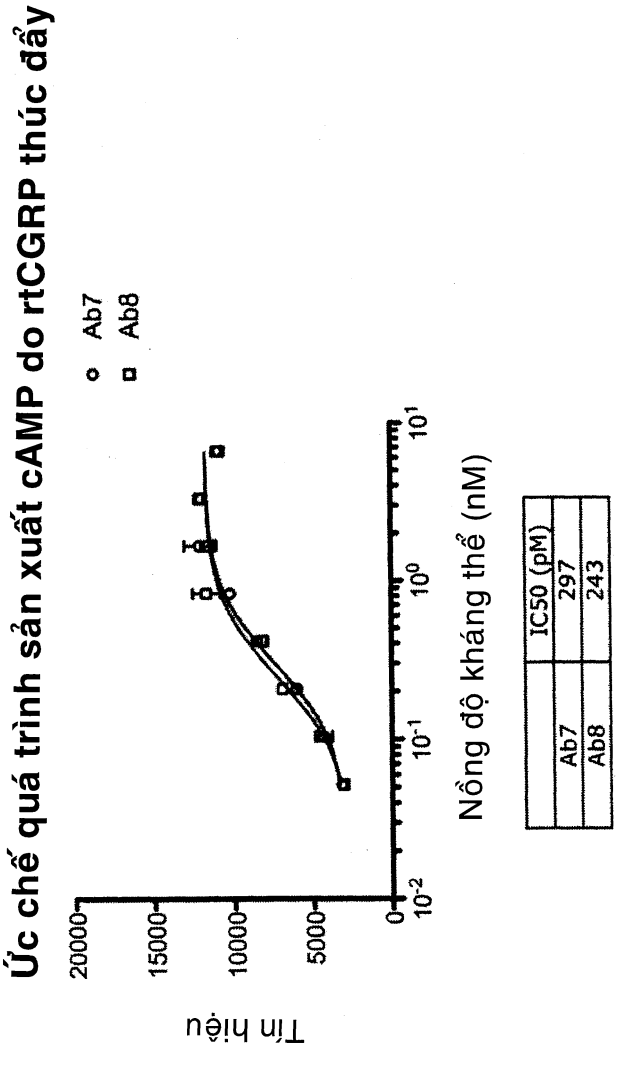


Fig. 32

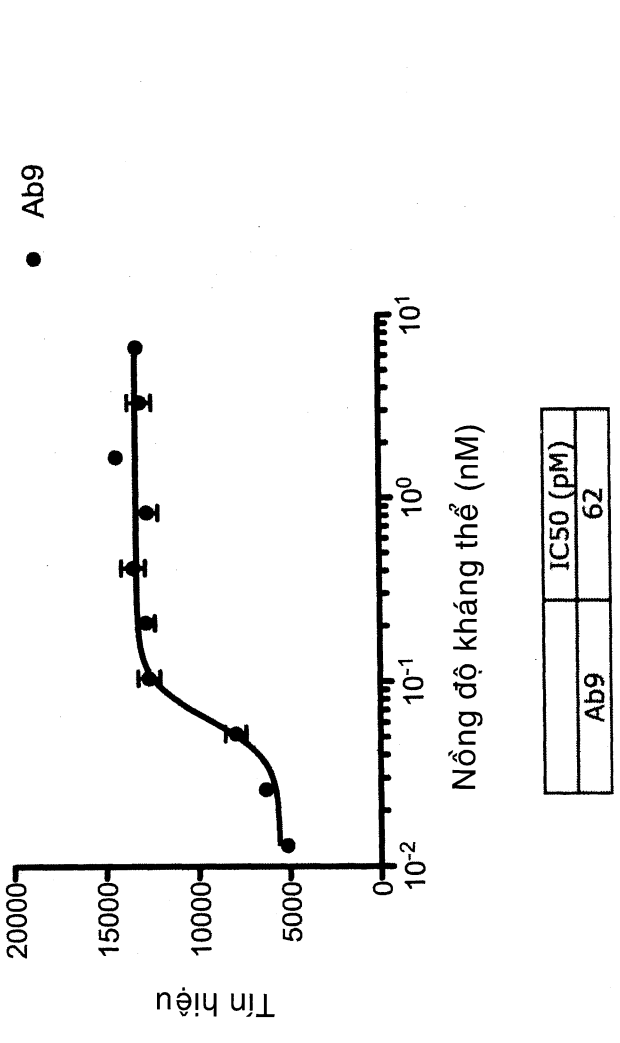
cAMP do CGRP chuột



	IC50 (pM)
Ab7	297
Ab8	243

Fig. 33

cAMP do CGRP chuột



	IC50 (pM)
Ab9	62

Fig. 34

cAMP do CGRP chuột

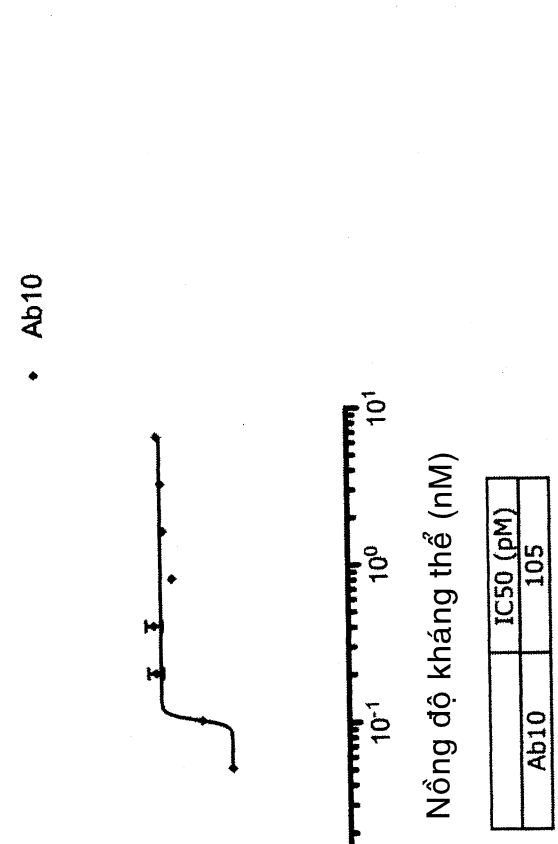
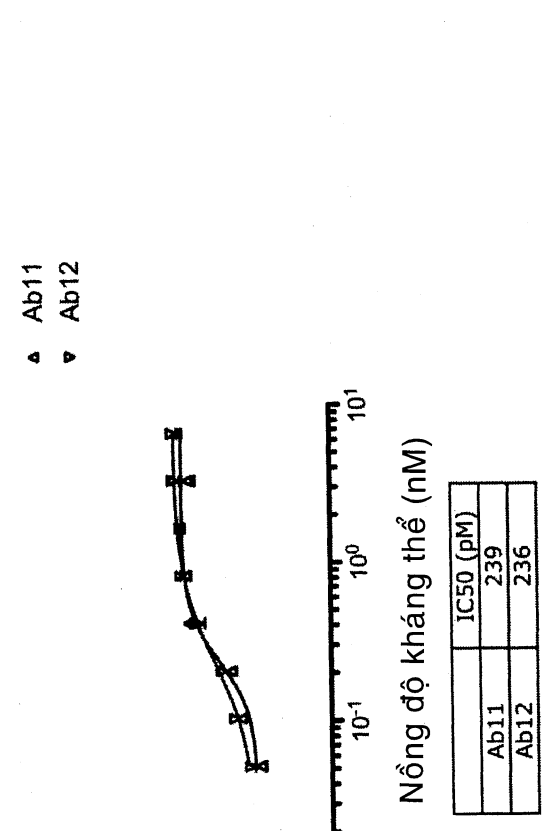


Fig. 35

cAMP do CGRP chuột

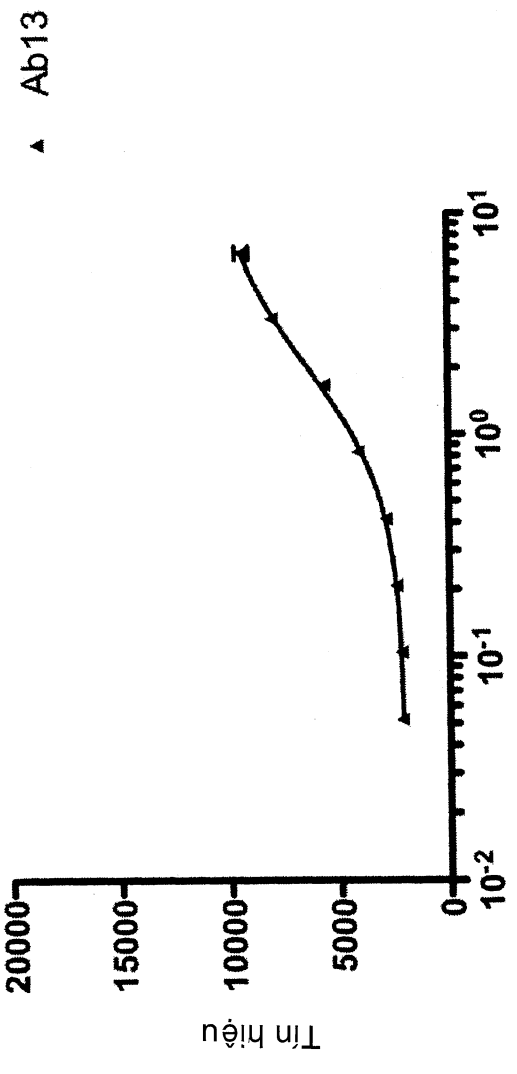


	IC50 (pM)
Ab11	239
Ab12	236

Fig. 36

cAMP do CGRP chuột

Ức chế quá trình sản xuất cAMP do rtCGRP thúc đẩy



	IC50 (pM)
Ab13	2036

Fig. 37

cAMP do CGRP chuột

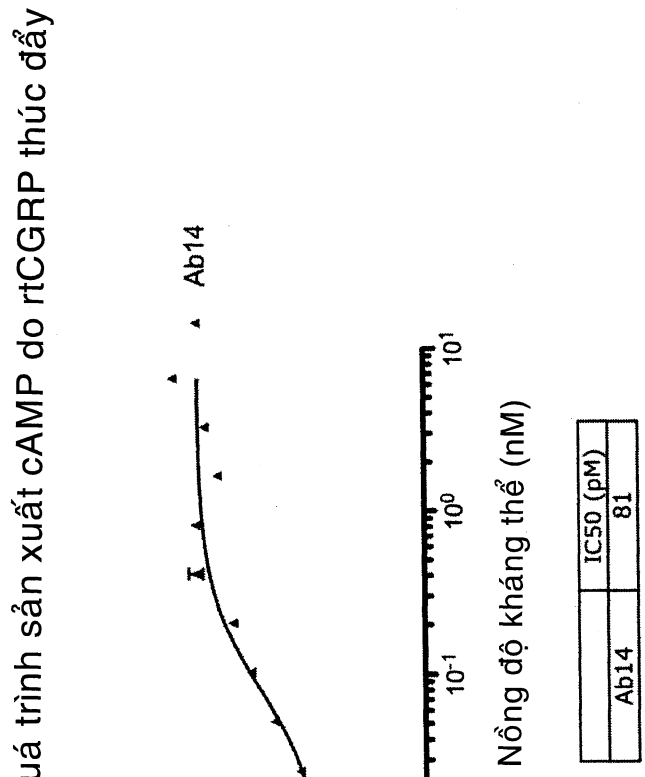


Fig. 38

Ức chế liên kết phối tử phóng xạ

	IC_{50} (nM)	K_I (nM)
Ab1	0.585	0.46
Ab2	0.482	0.378
Ab3	2.49	10.96
Ab4	0.579	0.455
Ab5	0.586	0.461
Ab6	2.46	1.94
Ab7	4.53	3.56
Ab8	0.936	0.736
Ab9	2.03	1.6
Ab10	0.28	0.22
Ab11	2.26	1.78
Ab12	0.315	0.248
Ab13	0.335	0.264

Fig. 39

Sự giảm về mức giãn mạch sau khi cho dùng Capsaicin

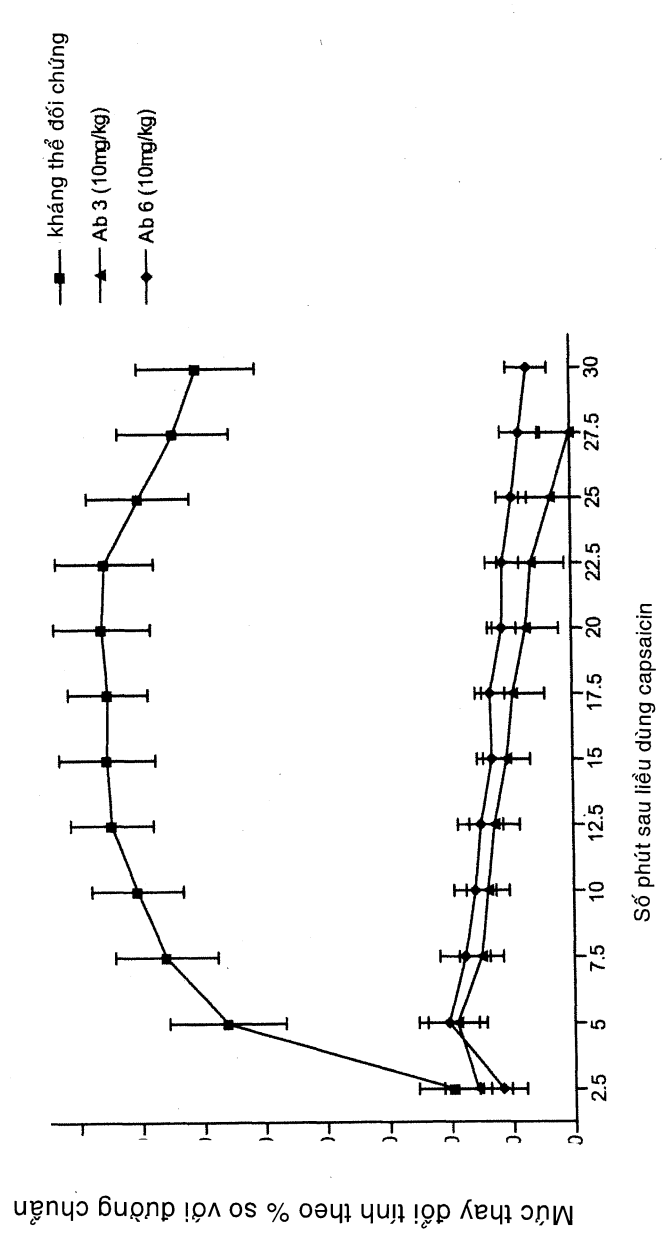


Fig. 40

Sự giảm về mức giãn mạch sau khi cho dùng Capsaicin

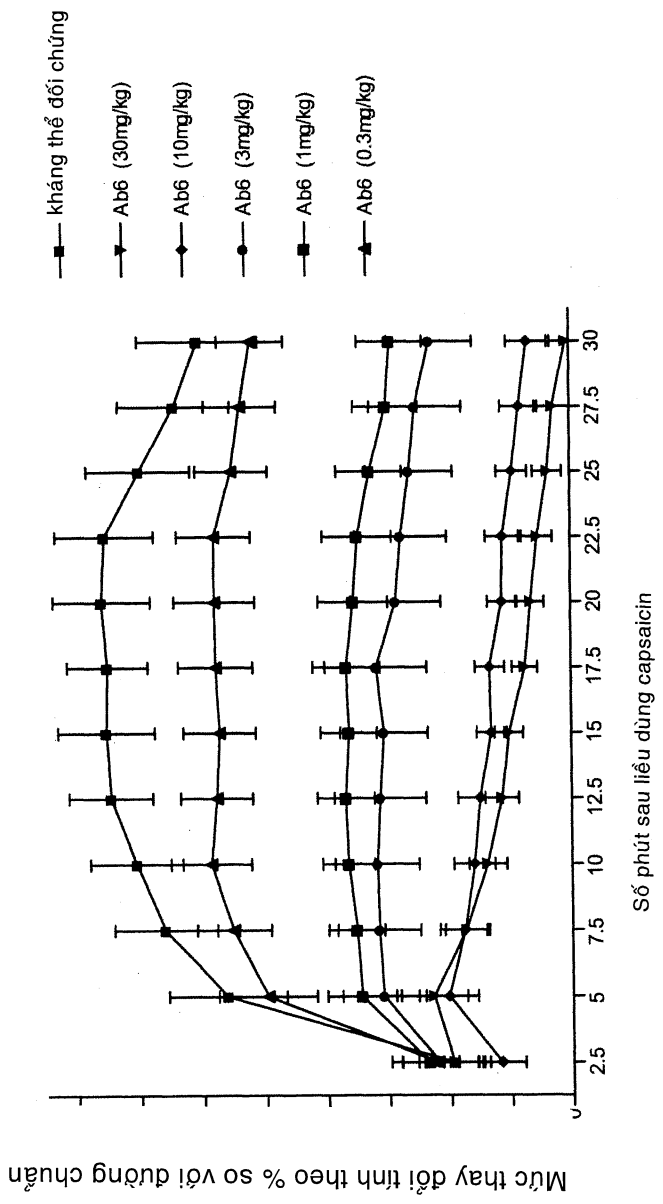
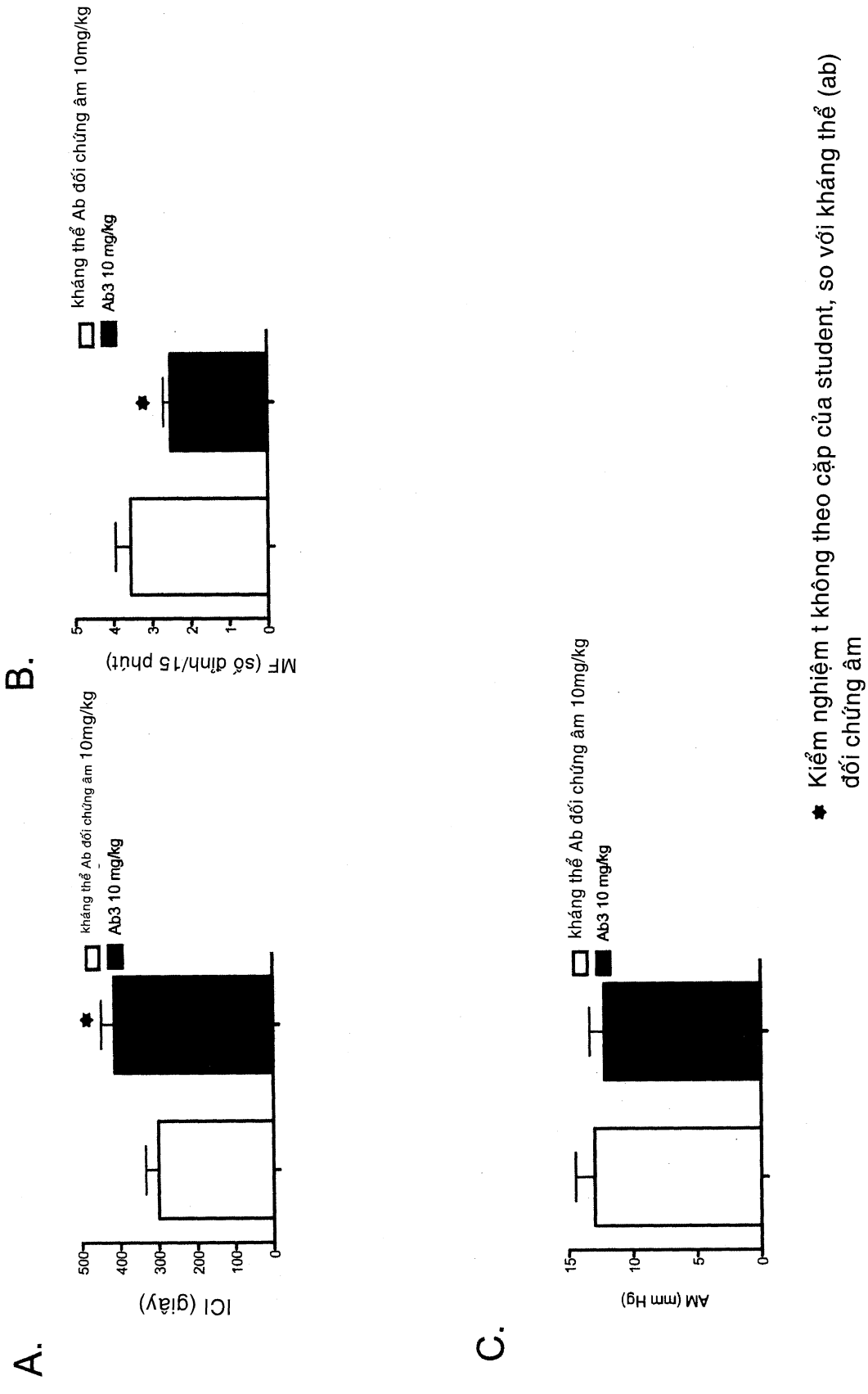


Fig. 41


A.
ICI (giây)
500
400
300
200
100
0
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
Ab3 10 mg/kg
B.
MF (số đỉnh/15 phút)
5
4
3
2
1
0
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
Ab3 10 mg/kg
C.
AM (mm Hg)
15
10
5
0
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
Ab3 10 mg/kg
* Kiểm nghiệm t không theo cặp của student, so với kháng thể (ab) đối chứng âm

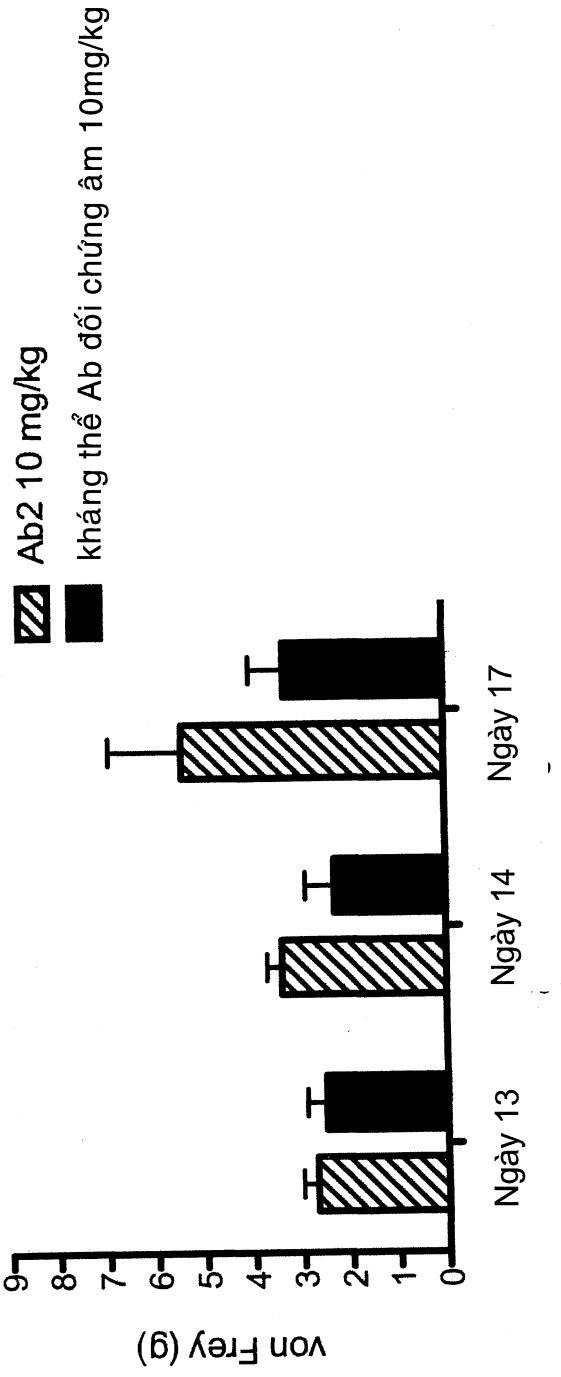
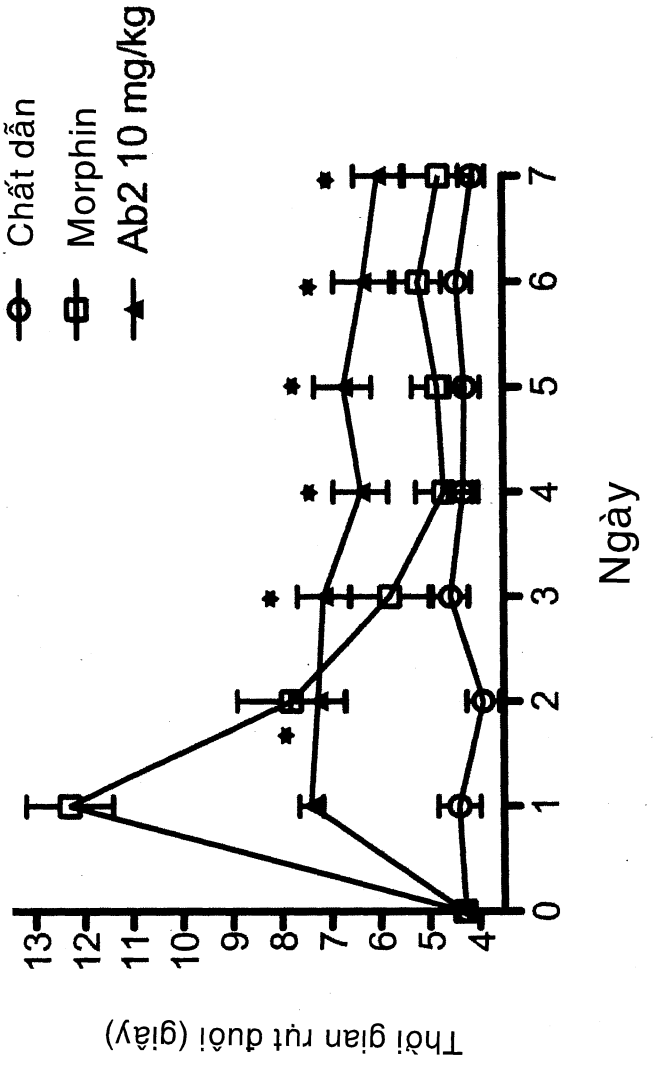

Ab2 10 mg/kg
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
von Frey (g)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
Ngày 13
Ngày 14
Ngày 17

Fig. 42

Fig. 43



* p< 0.05 ANOVA một chiều, sau đó là kiểm nghiệm Dunnett, so với chất dẫn

Fig. 44

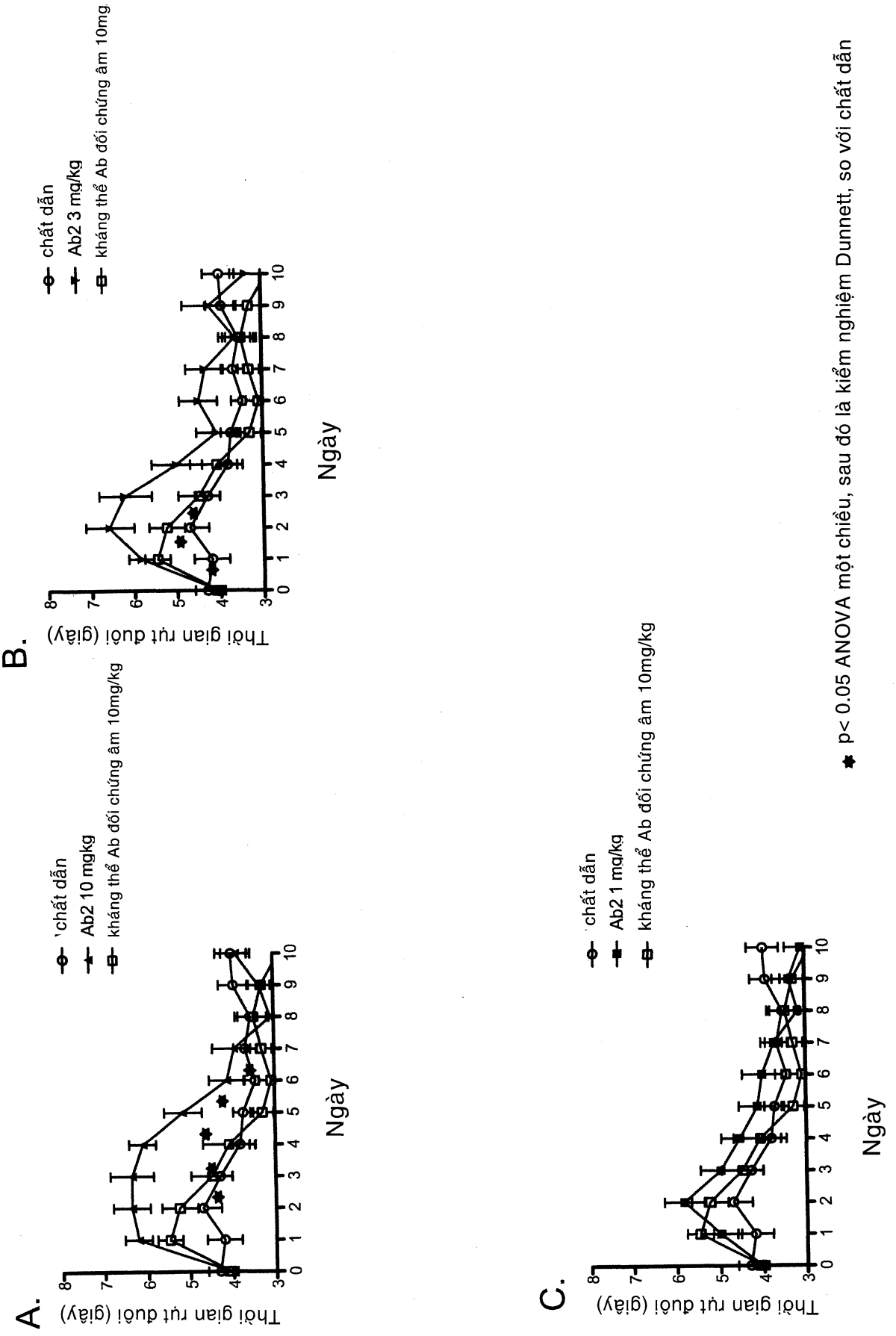

A.
Thời gian rụt đuôi (giây)
Ngày
chất dẫn
Ab2 10 mg/kg
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
B.
Thời gian rụt đuôi (giây)
Ngày
chất dẫn
Ab2 3 mg/kg
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg
C.
Thời gian rụt đuôi (giây)
Ngày
chất dẫn
Ab2 1 mg/kg
kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
* p< 0.05 ANOVA một chiều, sau đó là kiểm nghiệm Dunnett, so với chất dẫn

Fig. 45

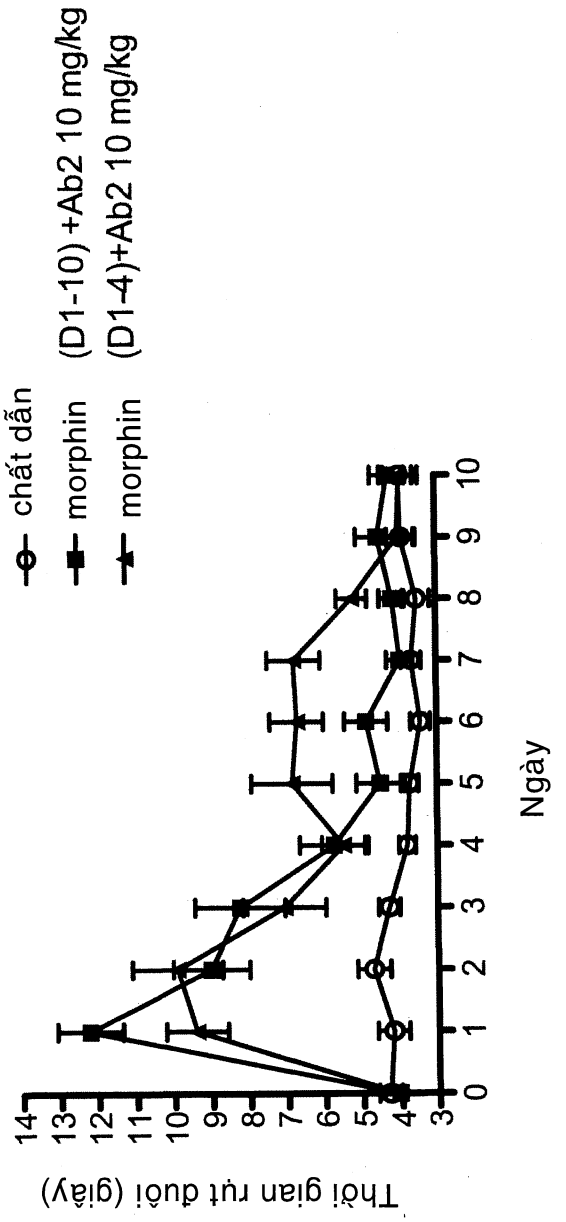
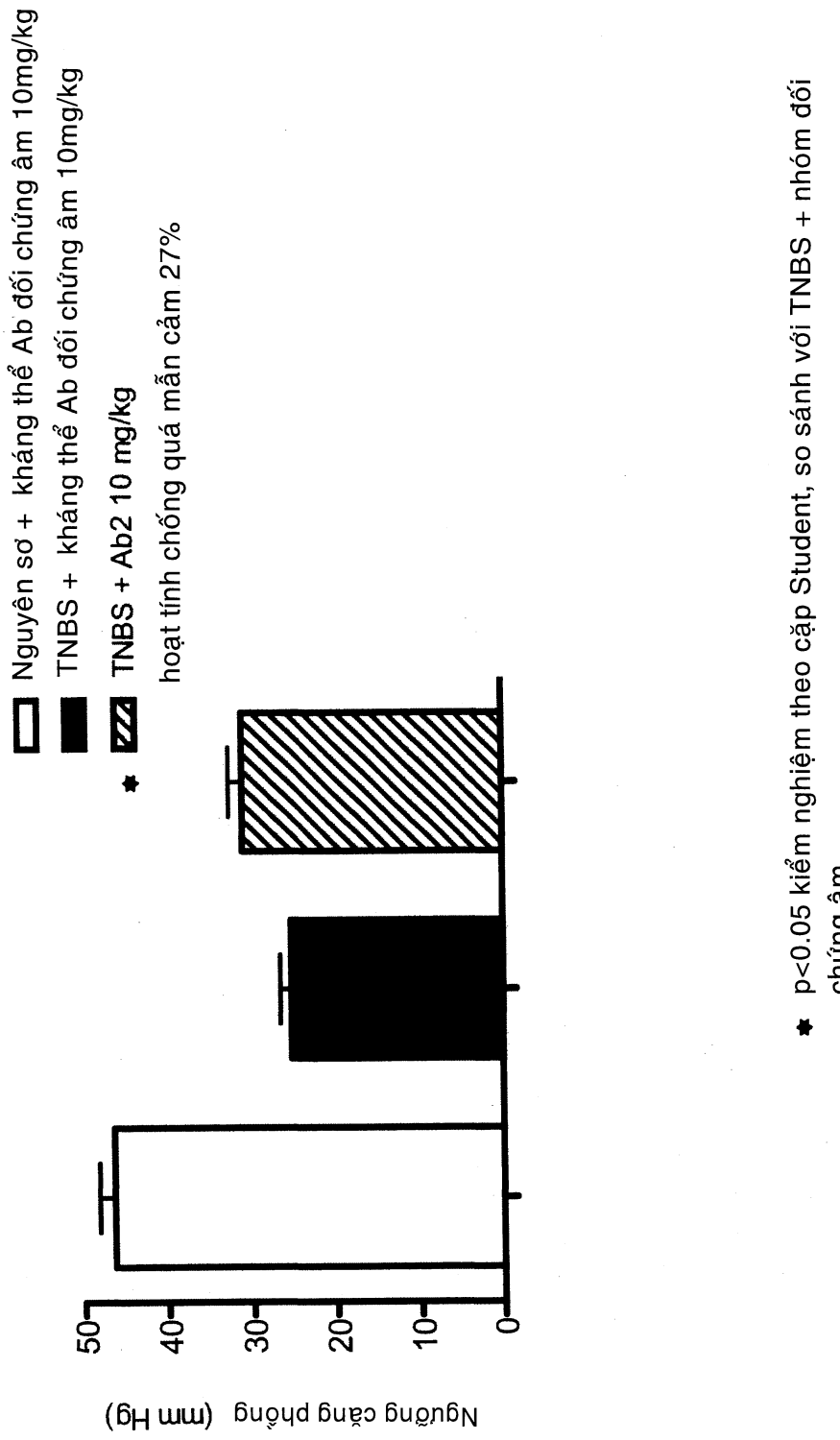

chất dẫn
morphin (D1-10) +Ab2 10 mg/kg
morphin (D1-4)+Ab2 10 mg/kg
Thời gian rụt đuôi (giây)
Ngày
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Fig. 46


Nguyên sơ + kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
TNBS + kháng thể Ab đối chứng âm 10mg/kg
TNBS + Ab2 10 mg/kg
hoạt tính chống quá mẫn cảm 27%
Ngưỡng căng phồng (mm Hg)
50
40
30
20
10
0
p<0.05 kiểm nghiệm theo cặp Student, so sánh với TNBS + nhóm đối chứng âm

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> KOVACEVICH, BRIAN ROBERT
GARCIA-MARTINEZ, LEON F.
OLSON, KATIE
DUTZAR, BENJAMIN H.
BILLGREN, JENS J.
LATHAM, JOHN A.
MITCHELL, DANIELLE M.
MCNEILL, PATRICIA DIANNE
JANSON, NICOLE M.
LOOMIS, MARIA-CRISTINA

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG PEPTIT LIÊN QUAN ĐẾN GEN CANXITONIN (CGRP) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> 67858.730302

<150> 61/488,660
<151> 20-05-2011

<160> 284

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 1
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

```
Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 2
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 2

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

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

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

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 3
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 3

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

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

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105
```

<210> 4
<211> 439
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 4

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

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30

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

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
```

```
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 5
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 6
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 7
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 8
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 9
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 10
Gly Asp Ile

1

<210> 11
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 11
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 12
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn

20 25 30

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 13
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 14
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 14
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
```

```
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 15
```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 16
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 17
<211> 13
<212> PRT

<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 17
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 18
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 19
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 20
Gly Asp Ile
1

<210> 21
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 21
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 22
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 23
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 23

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 24
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 24
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
```

405 410 415

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 25
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 26
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 27
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 28
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 29
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly

1 5 10 15

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 30
Gly Asp Ile
1

<210> 31
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 32
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 32

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

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

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65                  70                  75                  80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
                85                  90                  95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 33
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 34
<211> 439
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 34
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

```
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

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

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270
```

```
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 35
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 35
```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 36
<211> 7
<212> PRT

<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 36
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 37
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 38
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 39
Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 40
Gly Asp Ile
1

<210> 41
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 41
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 42
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 42

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

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

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 43
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 43

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 44
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

```
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365
```

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 45
```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 46
```
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 47
```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 48
```
Gly Tyr Tyr Met Asn
```

1 5

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 49
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 50
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 50
Gly Asp Ile
1

<210> 51
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 51
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 52
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 52
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 53
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 53

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 54
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 54

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
```

225 230 235 240

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 55
<211> 13
<212> PRT

<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 55
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 56
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 57
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 58
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 59
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 60
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 60
Gly Asp Ile
1

<210> 61

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 61
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 62
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 62
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

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

```
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
    50                  55                  60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 63
<211> 110
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 63
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1               5                   10                  15
```

```
Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 64
<211> 440
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 64

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

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
                85                  90                  95
```

```
Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
            100                 105                 110

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

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
    130                 135                 140

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
145                 150                 155                 160

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

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

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
        195                 200                 205

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

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

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

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
```

```
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        355                 360                 365

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

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

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

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            420                 425                 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440


<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 65
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10


<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 66
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5


<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 67
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
```

1 5 10

<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 68
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 69
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 69
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 70
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 70
Gly Asp Ile
1

<210> 71
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 71
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 72
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 72
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 73
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 73

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
            20                  25                  30

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

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 74
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

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

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

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

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

```
Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

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

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
```

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 75
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 76
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 77
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 78
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 79
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 80

<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 80
Gly Asp Ile
1

<210> 81
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 81
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 82
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 82

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

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

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

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

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 83

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 83
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 84
<211> 439
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 84
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly

```
    50                  55                  60

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

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285
```

```
Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    290                 295                 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 85
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1   5   10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 86
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser

1 5

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 87
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 88
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 89
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 90
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 90
Gly Asp Ile
1

<210> 91
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 91
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg
```

<210> 92
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 92

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

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

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

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

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

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

```
Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 93
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 93

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

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

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
    50                  55                  60
```

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 94
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

```
145                 150                 155                 160

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

```
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 95
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1   5   10

<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 96
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1   5

<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 97
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1   5   10

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 98
Ser Tyr Tyr Met Gln
1   5

<210> 99

<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 99
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 100
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 100
Gly Asp Ile
1

<210> 101
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 101
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 102
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 102

Gln	Val	Leu	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Pro	Val	Ser	Pro	Ala	Val	Gly	Ser
1				5				10						15	
Thr	Val	Thr	Ile	Asn	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Tyr	Tyr	Asn	Asn
			20					25					30		
Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Gln	Leu
		35					40					45			
Ile	Tyr	Ser	Thr	Ser	Thr	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Phe	Lys
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Gln	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Val	Gln
65					70					75					80
Cys	Asp	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Leu	Gly	Ser	Tyr	Asp	Cys	Ser
				85					90					95	
Asn	Gly	Asp	Cys	Phe	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Glu	Val	Val	Val	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> 103
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 103
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

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

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

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

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 104
<211> 439
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 104
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

```
Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
            20                  25                  30

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

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

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

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

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

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
```

245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

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

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

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

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

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

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

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

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

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 105
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 106
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 107
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 108
Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 109
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 110
Gly Asp Ile
1

<210> 111
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 111
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 112
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 112
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

```
    50                  55                  60

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

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

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 113
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 113
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
```

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

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 114
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 114

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

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

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

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110
```

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

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

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
```

```
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 115
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 115
```
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 116
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 117
```
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10
```

<210> 118

<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 118
Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 119
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 120
Gly Asp Ile
1

<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 121
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

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

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 122
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 122
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

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

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

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

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val 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> 123
<211> 111
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 123
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

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

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

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

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

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 124
<211> 441

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 124

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

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
```

435 440

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 125
Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 126
Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 127
Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 128
Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 129
Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 130

<211> 4
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 130
Asp Leu Asp Leu
1

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 131
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 132
<211> 219
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 132

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

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

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

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

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

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

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val 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> 133

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

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 133
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 134
<211> 441
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

<400> 134
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys

```
    50                  55                  60

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

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

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

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

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

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

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

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

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

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285
```

```
Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

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

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

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

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

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

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

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 135
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 135
```
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 136
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
```

1 5

<210> 137
<211> 13
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 137
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 138
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 139
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 140
<211> 3
<212> PRT
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 140
Gly Asp Ile
1

<210> 141
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 141
caagtgctga cccagactgc atccccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag
240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 142
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 142
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag
240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 143
<211> 327

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 143
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 144
<211> 1320
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 144
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 145
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 145
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 146
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 146
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 147
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 147
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 148
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 148
agctactaca tgcaa
15

<210> 149
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 149
gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 150
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 150
ggggacatc
9

<210> 151
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 151
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 152
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 152
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 153
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 153
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 154
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 154
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 155
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 155
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 156
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 156
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 157
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 157
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 158
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 158
agctactaca tgcaa
15

<210> 159
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 159
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 160
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 160
ggggacatc
9

<210> 161
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 161
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 162
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 162
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 163
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 163
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 164
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 164
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 165
<211> 39

<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 165
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 166
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 166
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 167
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 167
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 168
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 168
agctactaca tgcaa
15

<210> 169
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 169
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 170
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 170
ggggacatc
9

<210> 171
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 171
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca
180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag
240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 172
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 172
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca
180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag
240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 173
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 173
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 174
<211> 1320
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 174
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 175
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 175
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 176
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 176
gatgcatcca ctctggcgtc t
21

<210> 177
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 177
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 178
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 178
ggctactaca tgaac
15

<210> 179
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 179
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 180
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 180

ggggacatc
9

<210> 181
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 181
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 182
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 182
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 183
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 183
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGTC cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 184
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 184
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGTC cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 185
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 185
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 186
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 186
gatgcatcca ctctggcatc t
21

<210> 187
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 187
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 188
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 188
ggctactaca tgaac
15

<210> 189
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 189
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 190
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 190
ggggacatc
9

<210> 191
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 192
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 192
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 193
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 193
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 194
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 194
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 195
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 195
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 196
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t
21

<210> 197
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 197
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 198
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 198
ggctactaca tgaac
15

<210> 199
<211> 48

<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 199
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 200
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 200
ggggacatc
9

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 201
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 202
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 202
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 203
<211> 330
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 203
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc
60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa
240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg
300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc
330

<210> 204
<211> 1323
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 204
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc
60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa
240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg
300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc
360

ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag
420

gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg
480

cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc
540

gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc
600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca
660

ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc
720

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc
780

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc
840

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc
900

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc
960

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag
1020

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc
1080

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg
1140

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac
1200

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg
1260

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa
1320

tga
1323

<210> 205
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 205
caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc
39

<210> 206
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 206
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 207
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 207
ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt
39

<210> 208
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 208

aaccactaca tgcaa
15

<210> 209
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 209
gtcgttggta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 210
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 210
ggggacatc
9

<210> 211
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 211
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 212
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 212
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 213
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 213
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 214
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 214
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 215
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 215
caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc
39

<210> 216
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 216
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 217
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 217
ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttgtt
39

<210> 218
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 218
aaccactaca tgcaa
15

<210> 219
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 219
gtcgttggta tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 220
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 220
ggggacatc
9

<210> 221
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 221
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 222
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 222
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 223
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 223
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca
120

gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg
240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 224
<211> 1320
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 224
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca
120

gggagggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg
240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 225
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 225
caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc
39

<210> 226
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 226
tctacgtcca ctctggcatc t
21

<210> 227
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 227

ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 228
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 228
agctactaca tgcag
15

<210> 229
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 229
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 230
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 230
ggggacatc
9

<210> 231
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 231
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 232
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 232
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 233
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 233
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 234
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 234
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 235
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 235
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc
39

<210> 236
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 236
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 237
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 237
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 238
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 238
agctactaca tgcaa
15

<210> 239
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 239
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 240
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 240
ggggacatc
9

<210> 241
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 241
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 242
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 242
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 243
<211> 327
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 243
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 244
<211> 1320
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 244
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 245
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 245
cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc
39

<210> 246
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 246

tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 247
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 247
ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 248
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 248
aactactata tgcaa
15

<210> 249
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 249
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 250
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 250
ggcgacatc
9

<210> 251
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 251
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 252
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 252
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 253

<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 253
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 254
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 254
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 255
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 255
cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc
39

<210> 256
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 256
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 257
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 257
ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 258
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 258
aactactaca tgcaa
15

<210> 259
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 259
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 260
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 260
ggggacatc
9

<210> 261
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 261
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc
60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag
120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc
180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg
240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt
300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 262
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 262
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc
60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag
120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc
180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg
240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt
300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 263
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 263
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc
60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg
180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa
240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg
300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 264
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 264
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc
60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg
180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa
240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg
300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 265
<211> 39

<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 265
caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc
39

<210> 266
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 266
gatgcatcca aactggcatc t
21

<210> 267
<211> 36
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 267
ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct
36

<210> 268
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 268
agcaatgcaa tgtgg
15

<210> 269
<211> 51
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 269
tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggtgaatgg c
51

<210> 270
<211> 12
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 270
gatcttgact tg
12

<210> 271
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 271
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 272
<211> 660
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 272
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 273
<211> 333
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 273
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 274
<211> 1326
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp

<400> 274
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 275
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 275
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc
39

<210> 276
<211> 21
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 276
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 277
<211> 39
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 277
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 278
<211> 15
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 278
agctactaca tgcaa
15

<210> 279
<211> 48
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 279
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 280
<211> 9
<212> ADN
<213> Thỏ rừng Châu Âu

<400> 280
ggggacatc
9

<210> 281
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Đầu mút C được amit hóa

<400> 281
Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Đầu mút C được amit hóa

<400> 282
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 283
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1 5 10 15

```
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            20                  25                  30

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        35                  40                  45

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65                  70                  75                  80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                85                  90                  95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 284
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```