(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) **1-0024707**

(51)[7] **C07K 16/10**; A61K 38/00; A61K 39/42; A61K 47/48; G01N 33/53; C12N 15/13; C12N 15/63; C12N 5/10; A61K 31/00; A61P 31/14

(13) **B**

(21) 1-2012-00364
(22) 13/08/2010
(86) PCT/US2010/045549 13/08/2010
(87) WO2011/020079 17/02/2011
(30) 61/274,395 13/08/2009 US
(45) 27/07/2020 388
(43) 26/11/2012 296A
(73) Janssen Vaccines & Prevention B.V (NL)
Archimedesweg 4, 2333 CN Leiden, Netherlands
(72) WILLIAMSON, Robert, Anthony (GB); WADIA, Jehangir (CA); PASCUAL, Gabriel (MX); KEOGH, Elissa (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG VIRUT HỢP BÀO HÔ HẤP (RSV) Ở NGƯỜI VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN SỰ LÂY NHIỄM VIRUT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein dung hợp (F) của virut hợp bào hô hấp (RSV). Sáng chế còn liên quan đến các phương pháp ngăn ngừa, điều trị và chẩn đoán sự lây nhiễm virut và/hoặc việc điều trị một triệu chứng khác của bệnh có liên quan đến RSV. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp sản xuất kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch protein F RSV.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F của virut hợp bào hô hấp (respiratory syncytial virus: RSV) và/hoặc với RSV và/hoặc làm trung hòa RSV. Sáng chế cũng liên quan đến phương pháp chẩn đoán và điều trị mà sử dụng kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Phương pháp điều trị bao gồm bước sử dụng kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để ngăn ngừa hoặc điều trị sự lây nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của sự lây nhiễm RSV, như bệnh nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh và bệnh nhiễm khuẩn có liên quan đến cấy ghép cơ quan. Sự kết hợp của nhiều kháng thể kháng RSV khác nhau và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và/hoặc với kháng thể kháng RSV khác và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng để điều trị kết hợp. Hợp phần chứa hỗn hợp của kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng được đề xuất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virut hợp bào hô hấp (RSV) là nguyên nhân chính của bệnh viêm phổi cấp ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và là nguyên nhân chủ yếu của bệnh viêm cuống phổi ở trẻ em (Welliver (2003) *J Pediatr* 143:S112). Ước tính có 64 triệu ca mắc bệnh hô hấp và 160.000 ca tử vong trên toàn thế giới là do bệnh do RSV gây ra. Chỉ riêng Hoa Kỳ, mười nghìn trẻ em phải nằm bệnh viện là do bệnh nhiễm bởi paramyxovirut, như RSV và virut parainfluenza (PIV) (Shay *et al.* (1999) *JAMA* 282:1440-1446). Bệnh nhiễm RSV nghiêm trọng thường xảy ra nhất ở trẻ em và trẻ sơ sinh, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh sinh non. Việc mắc phải các vấn đề sức khỏe như bệnh phổi mãn tính hoặc bệnh tim bẩm sinh có thể làm tăng đáng kể mức độ nghiêm trọng của bệnh. Bệnh nhiễm RSV cũng có thể gây ra bệnh nặng ở người già, ở người mắc bệnh phổi mãn tính và người lớn bị tổn thương miễn dịch, như người nhận mảnh ghép tủy xương.

Một số nghiên cứu để ngăn ngừa và điều trị bệnh nhiễm RSV đã được nghiên cứu, bao gồm phát triển vacxin, hợp chất kháng virut (ribavirin), thuốc đối nghĩa, công nghệ can thiệp ARN, và sản phẩm kháng thể, như globulin miễn dịch hoặc kháng thể

đơn dòng dùng trong tĩnh mạch. Globulin miễn dịch dùng trong tĩnh mạch (RSV-IGIV; RespiGam®) được phân lập từ thể cho và kháng thể đơn dòng, palivizumab (SYNAGIS™), đã được phê chuẩn để phòng ngừa RSV ở trẻ có nguy cơ cao. Tuy nhiên, vacxin hoặc phương pháp điều trị sẵn có trên thị trường đối với RSV là chưa có sẵn. Chỉ có ribavirin được phê chuẩn để điều trị bệnh nhiễm RSV. Để hữu hiệu trong việc điều trị bệnh nhiễm RSV, liều cao, việc dùng thường xuyên và/hoặc thể tích của sản phẩm kháng thể, như RSV-IG và palivizumab, là cần thiết do tính đặc hiệu thấp. Ngoài ra, việc sử dụng sản phẩm, như globulin miễn dịch dùng trong tĩnh mạch, phụ thuộc vào sự có sẵn của vật cho năng. Do đó, vẫn có nhu cầu về các chất bổ sung để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để phòng ngừa và điều trị bệnh nhiễm virut hợp bào hô hấp (RSV) và bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến RSV. Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để chẩn đoán và/hoặc kiểm soát bệnh nhiễm RSV. Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với và làm trung hòa RSV. Trong một số ví dụ, các polypeptit theo sáng chế liên kết đặc hiệu miễn dịch với và làm trung hòa RSV khi polypeptit theo sáng chế được chứa trong kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên. Sáng chế cũng đề xuất kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên có chứa polypeptit theo sáng chế trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với và làm trung hòa RSV. Các polypeptit, kháng thể và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể liên kết đặc hiệu với protein F cũng như làm trung hòa RSV. Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà có thể làm trung hòa RSV kiểu phụ A và B. theo sáng chế polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch protein F của RSV. Trong một số ví dụ polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có chứa trình tự của axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 1-16 và 1627-1628, trong đó polypeptit được phân lập liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein dung hợp (F) RSV. Trong một số ví dụ polypeptit được phân lập chứa polypeptit có độ

tương đồng trình tự là 60%, 65%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc hơn so với trình tự của axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 1-16, trong đó polypeptit được phân lập liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein dung hợp (F) RSV.

Sáng chế đề xuất kháng thể được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein dung hợp (F) của virut hợp bào hô hấp (RSV) và/hoặc làm trung hòa RSV và có chứa V_H CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 1627; V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3; V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4; V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6; V_L CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7; và V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8. Trong các ví dụ khác, kháng thể được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa V_H CDR1, V_H CDR2, V_H CDR3, V_L CDR1, V_L CDR2 và V_L CDR3 có độ tương đồng trình tự là 60%, 65%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn so với trình tự của axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 2-4, 6-8 và 1627. theo sáng chế là kháng thể kháng RSV được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop trên protein F RSV hoặc trên virut RSV như kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa V_H CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 1627; V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3; V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4; V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6; V_L CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7; và V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8 hoặc kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR1, V_H CDR2, V_H CDR3, V_L CDR1, V_L CDR2, và V_L CDR3 có độ tương đồng trình tự là 60%, 65%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc cao hơn so với trình tự của axit amin nêu trong SEQ ID NO:2-4, 6-8 và 1627.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa chuỗi nặng, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa miền V_H, mà có trình tự axit amin được nêu dưới dạng axit amin 1-

125 của SEQ ID NO:1. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:5. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa miền V_L, mà có trình tự axit amin được nêu dưới dạng axit amin 1-107 của SEQ ID NO:5. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là 58c5.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng RSV được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) và miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L), trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop trên protein dung hợp (F) của virut hợp bào hô hấp (RSV) như kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:1 và chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:5.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa vùng quyết định bổ thể V_H 1 (CDR1), mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 1627. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa V_H CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 1627; V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3; và V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR2, mà có trình tự axit amin của V_L CDR2 được nêu trong SEQ ID NO:7. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6; V_L CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7; và V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa chuỗi nặng, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:9. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa miền V_H, mà có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-125 của SEQ ID NO:9. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa chuỗi nhẹ, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:13. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa miền V_L, mà có trình tự axit amin nêu trong 1-107 của SEQ ID NO:13. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là sc5.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng RSV được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) và miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L), trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop trên protein dung hợp (F) Virut hợp bào hô hấp (RSV) như kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có chứa chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:9 và chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:13.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_H trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên chứa V_H CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:10 hoặc 1628. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:11. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:12. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế chứa V_H CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:10 hoặc 1628; V_H CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:11; và V_H CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:12.

Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:14. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR2, mà có trình tự axit amin của V_L CDR2 được nêu trong SEQ ID NO:15. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng

nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:16. Trong một số ví dụ, kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa V_L CDR1, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:14; V_L CDR2, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:15; và V_L CDR3, mà có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:16.

Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với một phần của protein F RSV, mà có trình tự amin nêu trong SEQ ID NO:25. Sáng chế còn đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV, mà có trình tự amin nêu trong SEQ ID NO:1629.

Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền liên kết kháng nguyên mà là kháng thể ở người hoặc được làm tương thích với người hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế là kháng thể khảm. Trong một số ví dụ, polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là mảnh Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, dsFv, diabody, Fd, hoặc Fd'. Trong một số ví dụ, polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa cầu liên kết peptit. Trong một số ví dụ, cầu liên kết peptit chứa từ khoảng 1 đến khoảng 50 axit amin.

Trong một số ví dụ, polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được tiếp hợp với polyetylen glycol (PEG). Trong một số ví dụ, polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế chứa chất trị liệu hoặc chẩn đoán. Chất chẩn đoán được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, enzym, hợp chất phát huỳnh quang, chất truyền điện tử, và chất đánh dấu phóng xạ.

Sáng chế đề xuất polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền tải nạp protein. Trong một số ví dụ, miền tải nạp protein được chọn từ peptit có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1529-1600. Trong một số ví dụ, miền tải nạp protein là miền tải nạp protein HIV-TAT.

Sáng chế đề xuất kháng thể đa trị, chứa phần liên kết kháng nguyên thứ nhất chứa polypeptit, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được ngưng tụ để multime hóa miền; và phần liên kết kháng nguyên thứ hai chứa mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng virut được dung hợp vào miền multime hóa thứ hai. Trong ví dụ này, miền multime hóa thứ nhất và miền multime hóa thứ hai là bổ sung hoặc giống nhau, bằng cách đó phần liên kết kháng nguyên thứ nhất và phần liên kết kháng nguyên thứ hai tạo thành kháng thể đa trị. Trong một số ví dụ, kháng thể đa trị theo sáng chế có chứa 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần liên kết kháng nguyên khác. Kháng thể đa trị được lấy làm ví dụ bao gồm kháng thể lưỡng trị, hóa trị ba, hóa trị bốn, hóa trị năm, hóa trị sáu, hoặc hóa trị bảy. Kháng thể đa trị theo sáng chế bao gồm kháng thể lưỡng trị khác loại hoặc lưỡng trị cùng loại. Kháng thể đa trị theo sáng chế bao gồm kháng thể đặc hiệu phức. Trong một số ví dụ, kháng thể đặc hiệu phức là kháng thể đặc hiệu kép, đặc hiệu ba hoặc đặc hiệu bốn. Trong một số ví dụ, kháng thể đa trị theo sáng chế có chứa mảnh liên kết kháng nguyên mà là Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, dsFv, kháng thể kép (diabody), Fd, hoặc mảnh Fd'. Phần liên kết kháng nguyên thứ nhất và/hoặc phần liên kết kháng nguyên thứ hai của kháng thể đa trị theo sáng chế có thể được tiếp hợp với miền multime hóa bằng liên kết cộng hóa trị hoặc không cộng hóa trị. Trong một số ví dụ, phần liên kết kháng nguyên được tiếp hợp với miền multime hóa qua liên kết, như liên kết hóa học hoặc liên kết polypeptit. Trong một số ví dụ, miền multime hóa của kháng thể đa trị theo sáng chế được chọn từ globulin miễn dịch vùng bảo toàn (Fc), khóa kéo leuxin, vùng kỵ nước bổ sung, vùng ưa nước bổ sung, hoặc miền tương tác protein-protein tương hợp. Trong một số ví dụ, miền Fc là miền Fc IgG, IgM hoặc IgE.

Trong một số ví dụ, kháng thể đa trị theo sáng chế có chứa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể đa trị theo sáng chế có chứa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Sáng chế đề xuất kháng thể đa trị, chứa phần liên kết kháng nguyên thứ nhất chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được ngưng tụ để multime hóa miền; và phần liên kết kháng nguyên thứ hai chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, được chọn từ palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4,

A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, được dung hợp vào miền multime hóa thứ hai.

Sáng chế đề xuất kháng thể đa trị, chứa phần liên kết kháng nguyên thứ nhất chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được ngưng tụ để multime hóa miền; và phần liên kết kháng nguyên thứ hai chứa kháng thể kháng virut mà liên kết đặc hiệu miễn dịch kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut người (hMPV), được dung hợp vào miền multime hóa thứ hai.

Sáng chế đề xuất hỗn hợp, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và chất kháng virut. Trong một số ví dụ, chất kháng virut là ribavirin. Sáng chế đề xuất hỗn hợp, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và chất kháng virut được bào chế dưới dạng hợp phần đơn lẻ hoặc dưới dạng hợp phần riêng lẻ.

Sáng chế đề xuất hỗn hợp, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung. Trong một số ví dụ, sự kết hợp chứa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV khác nhau hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, sự kết hợp chứa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV khác nhau hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên được chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Trong một số ví dụ, sự kết hợp chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và kháng thể được chọn từ palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, sự kết hợp chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và kháng thể được chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut người (hMPV). Trong

một số ví dụ, kháng nguyên PIV là kháng nguyên của PIV người loại 1, PIV người typ 2, PIV người loại 3, và/hoặc PIV người loại 4. Trong một số ví dụ, kháng nguyên PIV được chọn từ nucleocapsit phosphoprotein PIV, protein dung hợp PIV (F), phosphoprotein PIV, protein lớn PIV (L), protein nền PIV (M), hemagglutinin-neuraminidaza (HN) glycoprotein PIV, ARN polymeaza phụ thuộc ARN PIV, protein PIV Y1, protein PIV D, protein PIV C, và biến thể alen của chúng. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại A hoặc hMPV loại B. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại phụ A1, hMPV loại phụ A2, hMPV loại phụ B1, hoặc hMPV loại phụ B2. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV được chọn từ nucleoprotein hMPV, phosphoprotein hMPV, hMPV protein nền, hMPV protein nhỏ kỵ nước, ARN polymeaza phụ thuộc ARN hMPV, protein F hMPV, protein G hMPV, và biến thể alen của chúng.

Sáng chế đề xuất hỗn hợp, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung, trong đó một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung là Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, dsFv, diabody, Fd hoặc mảnh Fd'.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa polypeptit được phân lập bất kỳ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, kháng thể đa trị bất kỳ theo sáng chế, hoặc sự kết hợp bất kỳ theo sáng chế và dược dụng chất mang hoặc tá dược. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được bào chế dưới dạng gel, thuốc mỡ, lỏng, hỗn dịch, sol khí, viên nén, viên thuốc, bột, hoặc xịt dùng theo đường mũi. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng qua phổi, qua mũi, hoặc ngoài đường tiêu hóa. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng liều lượng đơn lẻ. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được bào chế để giải phóng kéo dài.

Sáng chế đề xuất dược phẩm, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung. Trong một số ví dụ, dược phẩm có chứa hai hoặc nhiều hơn hai kháng thể kháng RSV khác nhau hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, dược phẩm có chứa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV khác nhau hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên được

chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Trong một số ví dụ, dược phẩm có chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế và kháng thể được chọn từ palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, dược phẩm có chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và kháng thể được chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut người (hMPV). Trong một số ví dụ, kháng nguyên PIV là kháng nguyên của PIV người loại 1, PIV người typ 2, PIV người loại 3, và/hoặc PIV người loại 4. Trong một số ví dụ, kháng nguyên PIV được chọn từ nucleocapsit phosphoprotein PIV, protein dung hợp PIV (F), phosphoprotein PIV, protein lớn PIV (L), protein nền PIV (M), hemagglutinin-neuraminidaza (HN) glycoprotein PIV, ARN polymeaza phụ thuộc ARN PIV, protein PIV Y1, protein PIV D, protein PIV C, và biến thể alen của chúng. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại A hoặc hMPV loại B. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại phụ A1, hMPV loại phụ A2, hMPV loại phụ B1, hoặc hMPV loại phụ B2. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV được chọn từ nucleoprotein hMPV, phosphoprotein hMPV, hMPV protein nền, hMPV protein nhỏ kỵ nước, ARN polymeaza phụ thuộc ARN hMPV, protein F hMPV, protein G hMPV, và biến thể alen của chúng.

Sáng chế đề xuất dược phẩm, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung, trong đó một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung là Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, dsFv, diabody, Fd, hoặc mảnh Fd'.

Sáng chế đề xuất dược phẩm, mà có chứa polypeptit được phân lập, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế hoặc kháng thể đa trị theo sáng chế, và chất kháng virut. Trong một số ví dụ, chất kháng virut là ribavirin.

Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh nhiễm virut ở đối tượng, mà bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để trị liệu của dược phẩm theo sáng

chế. Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm virut ở đối tượng, mà bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để trị liệu của dược phẩm theo sáng chế. Sáng chế cũng mô tả các phương pháp ngăn ngừa bệnh nhiễm virut ở đối tượng, mà bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng hữu hiệu để trị liệu của dược phẩm theo sáng chế. Cụ thể là, ví dụ, bệnh nhiễm virut là bệnh nhiễm RSV. Cụ thể là, ví dụ, bệnh nhiễm RSV là bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp trên.

Việc sử dụng có thể được thực hiện bằng đường thích hợp bất kỳ, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tại chỗ, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, hoặc hệ thống, như ví dụ qua mũi, trong màng nhầy, trong da, trong bụng, qua đường tĩnh mạch, dưới da, qua đường miệng, hoặc bằng cách dùng qua phổi. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng bằng máy phun mù hoặc máy xông. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng thích hợp bất kỳ, như động vật có vú, ví dụ, người.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng cho trẻ em, trẻ em sinh non hoặc có nguy cơ phải nằm bệnh viện do bệnh nhiễm RSV, người cao tuổi, người mà mắc chứng xơ hóa nang, phế quản phổi, bệnh tim bẩm sinh, suy giảm miễn dịch bẩm sinh, suy giảm miễn dịch mắc phải, bệnh bạch cầu, hoặc hạch lympho non-Hodgkin hoặc người mà có mảnh ghép, như, ví dụ, mảnh ghép tủy xương hoặc mảnh ghép gan.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng một lần, hai lần, ba lần, bốn lần hoặc năm lần trong mùa RSV (ví dụ, từ tháng mười đến tháng năm). Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế được sử dụng một lần, hai lần, ba lần, bốn lần hoặc năm lần trong một tháng, hai tháng hoặc ba tháng, trước mùa RSV.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều chất kháng virut. Trong một số ví dụ, chất kháng virut là ribavirin. Trong một số ví dụ, dược phẩm và chất kháng virut được bào chế dưới dạng hợp phần đơn lẻ hoặc dưới dạng hợp phần riêng lẻ. Trong các phương pháp theo sáng chế, dược phẩm và chất kháng virut có thể được sử dụng liên tục, đồng thời hoặc theo đợt.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với chất trị liệu hormon, trị liệu miễn dịch hoặc kháng viêm. Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung hoặc

các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Dược phẩm và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung được bào chế dưới dạng hợp phần đơn lẻ hoặc dưới dạng hợp phần riêng lẻ. Dược phẩm và một hoặc nhiều kháng thể bổ sung kháng RSV có thể được sử dụng liên tục, đồng thời hoặc từng đợt. Trong một số ví dụ, mảnh liên kết kháng nguyên là Fv chuỗi đơn (scFv), Fab, Fab', F(ab')2, Fv, dsFv, diabody, Fd, hoặc mảnh Fd'.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung được chọn từ kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, như, ví dụ, palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng với một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung được chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut người (hMPV). Trong một số ví dụ, kháng nguyên PIV là kháng nguyên của PIV người loại 1, PIV người typ 2, PIV người loại 3, và/hoặc PIV người loại 4. Trong một số ví dụ, kháng nguyên PIV được chọn từ nucleocapsit phosphoprotein PIV, protein dung hợp PIV (F), phosphoprotein PIV, protein lớn PIV (L), protein nền PIV (M), hemagglutinin-neuraminidaza (HN) glycoprotein PIV, ARN polymeaza phụ thuộc ARN PIV, protein PIV Y1, protein PIV D, protein PIV C, và biến thể alen của chúng. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại A hoặc hMPV loại B. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV là kháng nguyên của hMPV loại phụ A1, hMPV loại phụ A2, hMPV loại phụ B1, hoặc hMPV loại phụ B2. Trong một số ví dụ, kháng nguyên hMPV được chọn từ nucleoprotein hMPV, phosphoprotein hMPV, hMPV protein nền, hMPV protein nhỏ kỵ nước, ARN polymeaza phụ thuộc ARN hMPV, protein F hMPV, protein G hMPV và biến thể alen của chúng.

Sáng chế mô tả các phương pháp phát hiện bệnh nhiễm RSV, mà bao gồm (a) thử nghiệm hàm lượng của kháng nguyên RSV trong mẫu dịch lỏng, tế bào, hoặc mô bằng cách sử dụng kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế

; (b) so sánh hàm lượng được thử nghiệm của kháng nguyên RSV với hàm lượng đối chứng bằng cách đó sự tăng hàm lượng được thử nghiệm của kháng nguyên RSV được so sánh với hàm lượng đối chứng của kháng nguyên RSV là dấu hiệu của bệnh nhiễm RSV. Trong một số ví dụ, mẫu tế bào hoặc mô thu được từ người. Trong một số ví dụ, mẫu tế bào hoặc mô là mẫu máu, nước tiểu, nước bọt, dịch phổi, dịch rửa hoặc bạch huyết.

Sáng chế đề xuất axit nucleic được phân lập mà mã hóa cho polypeptit, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Sáng chế đề xuất vectơ có chứa axit nucleic mã hóa cho polypeptit, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất các tế bào được phân lập có chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, axit nucleic theo sáng chế, hoặc vectơ theo sáng chế. Tế bào theo sáng chế có thể là, ví dụ, tế bào sinh vật nhân sơ hoặc sinh vật nhân chuẩn. Sáng chế còn đề xuất động vật chuyển gen có chứa axit nucleic theo sáng chế hoặc vectơ theo sáng chế. Sáng chế còn đề xuất phương pháp biểu hiện kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, mà bao gồm bước nuôi cấy tế bào được phân lập theo sáng chế trong các điều kiện mà biểu hiện kháng thể được mã hóa hoặc bằng cách phân lập kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên từ động vật chuyển gen theo sáng chế. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được phân lập từ huyết thanh hoặc sữa của động vật chuyển gen.

Sáng chế đề xuất kit chứa polypeptit, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế, kháng thể đa trị theo sáng chế, hoặc dạng kết hợp theo sáng chế, trong một hoặc nhiều vật đựng, và các hướng dẫn sử dụng thuốc.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế để ngăn ngừa và/hoặc việc điều trị bệnh nhiễm virut ở đối tượng. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế để điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm virut ở đối tượng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế để sản xuất thuốc để ngăn ngừa và/hoặc việc điều trị bệnh nhiễm virut ở đối tượng. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng

nguyên theo sáng chế để điều chế thuốc để điều trị hoặc ức chế một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm virut ở đối tượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. CÁC ĐỊNH NGHĨA

Trừ khi đã được xác định theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng theo sáng chế có cùng nghĩa như thường được hiểu giống như cách hiểu của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thuộc phạm vi của sáng chế. Tất cả các patent, đơn yêu cầu cấp patent, các đơn được công bố và các công bố đơn, trình tự GenBank, cơ sở dữ liệu, trang web và tài liệu đã công bố khác được viện dẫn theo sáng chế, trừ khi được chỉ định theo cách khác, chỉ nhằm mục đích tham khảo. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho các thuật ngữ theo sáng chế, áp dụng định nghĩa trong phần này. Khi tài liệu tham khảo là URL hoặc từ định danh hoặc địa chỉ, cần hiểu rằng từ định danh này có thể thay đổi và thông tin cụ thể trên internet có thể xuất hiện hoặc mất đi, nhưng thông tin tương đương có thể được tìm thấy bằng cách tìm kiếm trên internet. Việc viện dẫn đến chúng là bằng chứng của sự sẵn có và sự phổ biến công cộng của thông tin này.

Theo sáng chế, "kháng thể" chỉ globulin miễn dịch và các mảnh globulin miễn dịch, có nguồn gốc tự nhiên được tổng hợp toàn bộ hoặc một phần, như tái tổ hợp, bao gồm mảnh bất kỳ của chúng chứa ít nhất một phần của vùng biến đổi của phân tử globulin miễn dịch vẫn giữ khả năng đặc hiệu liên kết của globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ. Do đó, kháng thể bao gồm protein bất kỳ có miền liên kết tương đồng hoặc về cơ bản là tương đồng với miền liên kết kháng nguyên globulin miễn dịch (vị trí kết hợp kháng thể). Kháng thể bao gồm mảnh kháng thể, như mảnh kháng thể kháng RSV. Theo sáng chế, thuật ngữ kháng thể, như vậy, bao gồm kháng thể tổng hợp, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu (ví dụ kháng thể có hai vị trí đặc hiệu), kháng thể của người, kháng thể không phải của người, kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể khảm, kháng thể nội bào, và mảnh kháng thể, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fv, Fvs (dsFv) liên kết đisulfua, mảnh Fd, mảnh Fd', Fv chuỗi đơn (scFv), Fab chuỗi đơn (scFab), kháng thể có hai vị trí liên kết, kháng thể kháng idiotyp (kháng Id), hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của dạng bất kỳ trong số trên đây. Kháng thể theo sáng chế bao gồm các chi của loại globulin miễn dịch bất kỳ (ví dụ IgG, IgM, IgD, IgE, IgA và IgY), nhóm

globulin miễn dịch bất kỳ (ví dụ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc nhóm phụ bất kỳ (ví dụ IgG2a và IgG2b).

Theo sáng chế, "mảnh kháng thể" hoặc "mảnh liên kết kháng nguyên" của kháng thể chỉ phần bất kỳ của kháng thể có chiều dài đầy đủ mà ngắn hơn chiều dài đầy đủ, chứa ít nhất một phần của vùng biến đổi ở kháng thể mà liên kết với kháng nguyên (ví dụ một hoặc nhiều CDR và/hoặc một hoặc nhiều vị trí kết hợp kháng thể), nhưng vẫn giữ được tính đặc hiệu liên kết, và ít nhất một phần của khả năng liên kết đặc hiệu của kháng thể có chiều dài đầy đủ; mảnh kháng thể bao gồm kháng thể dẫn xuất được tạo ra bằng cách xử lý enzym kháng thể có chiều dài đầy đủ, cũng như bằng cách tổng hợp, ví dụ dẫn xuất được tạo ra bằng cách tái tổ hợp. Mảnh kháng thể được bao gồm trong kháng thể. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Fab, Fab', F(ab')2, Fv chuỗi đơn (scFv), Fv, dsFv, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, mảnh Fd và Fd' và các mảnh khác, bao gồm được mảnh cải biến (xem, ví dụ, Methods in Molecular Biology, Vol 207: Recombinat Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003); Chapter 1; p 3-25, Kipriyanov). Mảnh có thể bao gồm nhiều chuỗi được liên kết với nhau, như bằng cầu nối đisulfua và/hoặc bằng phần tử liên kết peptit. Mảnh kháng thể thường chứa ít nhất bằng 50 axit amin và thường ít nhất bằng 200 axit amin.

Theo sáng chế, mảnh liên kết kháng nguyên chỉ mảnh kháng thể có chứa phần liên kết kháng nguyên mà liên kết với kháng nguyên cùng loại như kháng thể từ mảnh kháng thể thu được. Mảnh liên kết kháng nguyên, theo sáng chế, bao gồm mảnh kháng thể bất kỳ mà khi được cài xen vào khung kháng thể (như bằng cách thay thế vùng tương ứng) tạo thành kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch (tức là có Ka ít nhất hoặc ít nhất là nằm trong khoảng từ 10^7- 10^8 M^{-1}) với kháng nguyên. Các mảnh liên kết kháng nguyên bao gồm, mảnh kháng thể, như mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fv, Fvs (dsFv) liên kết đisulfua, mảnh Fd, mảnh Fd's, Fv chuỗi đơn (scFv), Fab chuỗi đơn (scFab), và cũng bao gồm các mảnh khác, như mảnh chứa CDR, và các liên kết polypeptit đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên hoặc khi được cài xen vào khung kháng thể tạo thành kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên.

Theo sáng chế, "kháng thể trị liệu" chỉ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ của chúng mà được sử dụng để điều trị cho động vật, bao gồm người. Kháng thể này có thể được điều chế bằng các các phương pháp đã biết để sản xuất các

polypeptit, và do đó, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể tái tổ hợp, kháng thể được tạo ra theo cách tổng hợp, và kháng thể trị liệu được chiết từ các tế bào hoặc các mô và các nguồn khác. Khi được phân lập từ nguồn bất kỳ hoặc được sản xuất, kháng thể trị liệu có thể có chiều dài khác nhau hoặc khác biệt về sự thay đổi sau dịch mã, như glycosyl hoá (tức là nồng độ hyđrat cacbon). Mức độ tương đồng của kháng thể trị liệu cũng có thể khác nhau phụ thuộc vào kháng thể nguồn trị liệu. Do đó, khi đề cập đến kháng thể trị liệu là chỉ các tập hợp khác nhau được sản xuất hoặc được phân lập. Khi mong muốn có chế phẩm đồng nhất, thì sẽ được nêu rõ. Khi đề cập đến kháng thể trị liệu là chỉ dạng monome, đime hoặc khác multime của chúng, khi thích hợp.

Theo sáng chế, "kháng thể trung hoà" là kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết với yếu tố gây bệnh và cản trở khả năng của yếu tố gây bệnh để gây độc cho tế bào và/hoặc gây bệnh trong đối tượng. Kháng thể trung hoà được lấy làm ví dụ là kháng thể trung hoà liên kết với tác nhân gây bệnh là virut, vi khuẩn, và nấm. Thông thường, kháng thể trung hoà được nêu ở đây liên kết với bề mặt của yếu tố gây bệnh. Trong các ví dụ trong đó yếu tố gây bệnh là virut, kháng thể trung hoà liên kết với virut thường liên kết với protein trên bề mặt của virut. Phụ thuộc vào nhóm virut, protein bề mặt có thể là protein capsit (ví dụ protein capsit của virut không vỏ bọc) hoặc protein lớp vỏ bọc của virut (ví dụ protein lớp vỏ bọc của virut của virut có vỏ bọc). Trong một số ví dụ, protein là glycoprotein. Khả năng của virut trong việc ức chế tính lây nhiễm của virut có thể xác định được ví dụ, bằng cách thử nghiệm trung hoà *in vitro*, như, thử nghiệm làm giảm mảng bằng cách sử dụng tế bào chủ Vero.

Theo sáng chế, "virut có vỏ bọc" là virut động vật mà có màng bên ngoài hoặc vỏ bọc, là các protein virut chứa lớp màng lipit kép, bao quanh capsit virut. Các protein vỏ bọc của virut tham gia vào việc lắp ráp với phần tử gây bệnh và cũng được nằm ở vị trí vào của virut bằng cách liên kết với thụ thể trên tế bào chủ và cảm ứng sự dung hợp giữa vỏ bọc của virut và màng tế bào chủ. Các virut có vỏ bọc có thể có hình cầu hoặc hình sợi (hình que). Các virut có vỏ bọc được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chi thuộc họ virut Hecpetviridae, Poxviridae, Hepadnaviridae, Togaviridae, Arenaviridae, Flaviviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Bunyaviridae, Rhabdoviridae, Filoviridae, Coronaviridae, và

Bornaviridae. Virut hợp bào hô hấp (RSV) là virut có vỏ bọc ARN mạch đơn chiều âm thuộc họ Paramyxoviridae, họ phụ Pneumovirinae.

Theo sáng chế, "virut không vỏ bọc" hoặc "virut trần" là virut không có vỏ bọc của virut. Để lây nhiễm vào tế bào chủ, virut không vỏ bọc sử dụng các protein của capsit virut để gắn vào tế bào mục tiêu. Ví dụ về các virut không có vỏ bọc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các họ virut Adenoviridae, Papilomvirinae, Parvoviridae, Polyomavirinae, Circoviridae, Reoviridae, PicoARNviridae, Caliciviridae, và Astroviridae.

Theo sáng chế, "protein bề mặt" của yếu tố gây bệnh là protein bất kỳ mà được nằm trên bề mặt ngoài của yếu tố gây bệnh. Protein bề mặt có thể được tiếp xúc một phần hoặc toàn bộ với môi trường bên ngoài (tức là bề mặt ngoài). Ví dụ về các protein bề mặt là các protein màng, như, protein được nằm trên bề mặt vỏ bọc của virut hoặc màng bên ngoài vi khuẩn (ví dụ glycoprotein màng). Các protein màng có thể là các protein xuyên màng (tức là các protein đi xuyên qua lớp màng lipit kép) hoặc các protein là các protein liên kết với bề mặt tế bào không xuyên màng (ví dụ đọc móc hoặc được gắn cộng hóa trị vào bề mặt màng, như gắn với protein khác trên bề mặt của yếu tố gây bệnh). Ví dụ khác về các protein bề mặt bao gồm các protein capsit virut của các virut có vỏ bọc không được bọc mà ít nhất được tiếp xúc một phần với môi trường bên ngoài.

Theo sáng chế, "kháng thể đơn dòng" chỉ tập hợp kháng thể giống nhau, nghĩa là mỗi phân tử kháng thể riêng lẻ trong tập hợp kháng thể đơn dòng là giống với các kháng thể còn lại. Tính chất trái với định nghĩa về tập hợp kháng thể đa dòng, mà chứa kháng thể có nhiều trình tự khác nhau. Kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp đã biết (Smith et al. (2004) J. Clin. Pathol. 57, 912-917; and Nelson et al., J Clin Pathol (2000), 53, 111-117). Ví dụ, kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng cách làm bất tử tế bào B, ví dụ bằng cách dung hợp với tế bào u tuỷ để tạo ra dòng tế bào lai hoặc bằng cách gây nhiễm tế bào B bằng virut như EBV. Kỹ thuật tái tổ hợp cũng có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể *in vitro* từ dòng tế bào chủ bằng cách biến nạp tế bào chủ với plasmit mang trình tự nhân tạo của nucleotit mã hóa kháng thể.

Theo sáng chế, "kháng thể thông thường" chỉ kháng thể có chứa hai chuỗi nặng (có thể được biểu thị là H và H') và hai chuỗi nhẹ (có thể được biểu thị là L và L') và hai vị trí kết hợp kháng thể, trong đó mỗi chuỗi nặng có thể là chuỗi nặng globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ hoặc vùng chức năng bất kỳ của chúng giữ lại khả năng liên kết kháng nguyên (ví dụ chuỗi nặng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi V_H, các chuỗi V_H-C_H1 và các chuỗi V_H-C_H1-C_H2-C_H3), và mỗi chuỗi nhẹ có thể là chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ hoặc vùng chức năng bất kỳ (ví dụ chuỗi nhẹ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi V_L và các chuỗi V_L-C_L). Mỗi chuỗi nặng (H và H') bắt cặp với một chuỗi nhẹ (L và L', tương ứng)

Theo sáng chế, kháng thể có chiều dài đầy đủ là kháng thể có hai chuỗi nặng có chiều dài đầy đủ (ví dụ V_H-C_H1-C_H2-C_H3 hoặc V_H-C_H1-C_H2-C_H3-C_H4) và hai chuỗi nhẹ có chiều dài đầy đủ (V_L-C_L) và vùng bản lề, như kháng thể của người được tạo ra một cách tự nhiên bởi tế bào B tiết kháng thể và kháng thể với các miền giống nhau được tạo ra bằng cách tổng hợp.

Theo sáng chế, mảnh kháng thể Fv được bao gồm một miền nặng biến đổi (V_H) và một miền nhẹ biến đổi (V_L) được liên kết bằng tương tác phi cộng hóa trị.

Theo sáng chế, dsFv chỉ Fv với liên kết đisulfua liên phân tử được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền, mà cặp V_H-V_L ổn định.

Theo sáng chế, mảnh Fd là mảnh kháng thể chứa miền biến đổi (V_H) và một miền bảo toàn (C_H1) của chuỗi nặng kháng thể.

Theo sáng chế, mảnh Fab là mảnh kháng thể tạo ra từ việc xử lý globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ bằng papain, hoặc mảnh có cấu trúc giống nhau được tạo ra bằng cách tổng hợp, *ví dụ,* bằng các phương pháp tái tổ hợp. Mảnh Fab chứa chuỗi nhẹ (chứa V_L và C_L) và chuỗi khác chứa miền biến đổi của chuỗi nặng (V_H) và một miền bảo toàn của chuỗi nặng (C_H1).

Theo sáng chế, mảnh $F(ab')_2$ là mảnh kháng thể được tạo ra từ việc xử lý globulin miễn dịch với pepsin ở độ pH 4,0-4,5, hoặc mảnh có cấu trúc giống nhau được tạo ra theo cách tổng hợp, ví dụ, bằng các phương pháp tái tổ hợp. Mảnh F(ab')2 hầu như chứa hai mảnh Fab trong đó mỗi phần chuỗi nặng còn chứa một số axit amin, bao gồm gốc xystein tạo thành liên kết đisulfua nối hai mảnh với nhau.

Theo sáng chế, mảnh Fab' là mảnh chứa gốc (một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ) của mảnh $F(ab')_2$.

Theo sáng chế, mảnh Fd' là mảnh kháng thể chứa một chuỗi nặng một phần của mảnh $F(ab')_2$.

Theo sáng chế, mảnh Fv' là mảnh chỉ chứa các miền V_H và V_L của phân tử kháng thể.

Theo sáng chế, hsFv chỉ mảnh kháng thể trong đó miền bảo toàn thường có mặt trong mảnh Fab được thế bằng miền xoắn cuộn dị đime (xem, ví dụ, Arndt et al. (2001) J Mol Biol. 7:312:221-228).

Theo sáng chế, mảnh scFv chỉ mảnh kháng thể có chứa chuỗi nhẹ biến đổi (V_L) và chuỗi nặng biến đổi (V_H), được nối cộng hóa trị bằng liên kết polypeptit theo trình tự bất kỳ. Phần tử liên kết có chiều dài sao cho hai miền biến đổi được tạo cầu nối mà hầu như không giao thoa với nhau. Ví dụ về phần tử liên kết là gốc $(Gly\text{-}Ser)_n$ với một số gốc Glu hoặc Lys được phân tán để làm tăng khả năng hòa tan.

Theo sáng chế, thuật ngữ "dẫn xuất" chỉ polypeptit có chứa trình tự axit amin của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh của chúng mà được cải biến, ví dụ, bằng cách thay thế, bớt hoặc thêm gốc axit amin, bằng cách gắn cộng hóa trị của loại phân tử bất kỳ với polypeptit (ví dụ bằng cách glycosyl hoá, axetyl hóa, pegyl hóa, phosphoryl hóa, amit hóa, tạo dẫn xuất bằng nhóm bảo vệ/phong bế đã biết, phân cắt protein phân giải, việc liên kết với phối tử tế bào hoặc protein khác). Dẫn xuất của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được cải biến bằng cách thay đổi hóa học sử dụng kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân cắt hóa học đặc hiệu, axetyl hóa, formyl hóa, tổng hợp chuyển hóa tunicamyxin. Ngoài ra, dẫn xuất của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể chứa một hoặc nhiều axit amin không điển hình. Thông thường, dẫn xuất polypeptit có chức năng giống hoặc tương tự như kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế (ví dụ, trung hoà RSV).

Theo sáng chế, cụm từ "thu được từ" chỉ mảnh kháng thể thu được từ kháng thể khác, như kháng thể đơn dòng, mảnh kháng thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền (ví dụ, Fab, F(ab'), $F(ab')_2$, Fv chuỗi đơn (scFv), Fv, dsFv, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu,

Fd và mảnh Fd') có tính đặc hiệu liên kết của kháng thể ban đầu. Các mảnh này có thể thu được bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân giải enzym, tạo liên kết ngang hóa học, tái tổ hợp hoặc kết hợp các phương pháp này. Nói chung, mảnh kháng thể thu được có vùng biến đổi chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) giống hoặc về cơ bản giống với kháng thể ban đầu, sao cho mảnh kháng thể và kháng thể ban đầu liên kết với epitop giống nhau.

Theo sáng chế, "kháng thể ban đầu" hoặc "kháng thể nguồn" chỉ kháng thể từ mảnh kháng thể (ví dụ Fab, F(ab'), $F(ab')_2$, Fv chuỗi đơn (scFv), Fv, dsFv, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, Fd và mảnh Fd') thu được.

Theo sáng chế, thuật ngữ "epitop" chỉ yếu tố quyết định kháng nguyên trên kháng nguyên mà paratop gắn kháng thể. Yếu tố xác định epitop thường có chứa nhóm phân tử bề mặt hoạt động hóa học như axit amin hoặc đường chuỗi bên và thường có đặc điểm cấu trúc ba chiều đặc thù, cũng như đặc điểm tích điện đặc thù.

Theo sáng chế, polypeptit thể khảm chỉ polypeptit có chứa phần tử ít nhất hai polypeptit khác nhau hoặc từ hai phần không liền kề của một polypeptit. Như vậy, polypeptit thể khảm thường bao gồm trình tự của gốc axit amin từ toàn bộ hoặc một phần của một polypeptit và trình tự axit amin từ toàn bộ hoặc một phần của polypeptit khác nhau. Hai phần có thể được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể được liên kết qua liên kết peptit, liên kết cộng hóa trị hoặc tương tác phi cộng hóa trị khác với độ bền thích hợp để duy trì tính nguyên vẹn của phần chủ yếu của polypeptit thể khảm dưới các điều kiện cân bằng và các điều kiện sinh lý, như trong dung dịch muối đệm đẳng trương pH=7. Với mục đích của sáng chế, các polypeptit thể khảm bao gồm polypeptit chứa toàn bộ hoặc một phần kháng thể kháng RSV được liên kết với polypeptit khác, như, miền multime hóa, miền bảo toàn của globulin miễn dịch khác loại hoặc vùng khung, hoặc polypeptit chẩn đoán hoặc trị liệu.

Theo sáng chế, protein dung hợp là polypeptit được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để chứa trình tự axit amin tương ứng từ hai polypeptit khác nhau, mà được nối với nhau, như bằng cách biểu hiện protein dung hợp từ vectơ chứa hai axit nucleic, mã hóa cho hai polypeptit, trong trạng thái gần nhau, ví dụ, liền kề, với nhau trong chiều dài của vectơ. Nói chung, protein dung hợp theo sáng chế chỉ polypeptit có chứa polypeptit có trình tự axit amin của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của

chúng và polypeptit hoặc peptit có trình tự axit amin của polypeptit hoặc peptit khác loại, như, polypeptit chẩn đoán hoặc trị liệu. Do đó, protein dung hợp chỉ protein khảm chứa hai hoặc một phần tử hai hoặc hơn hai protein hoặc peptit được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp qua liên kết peptit. Hai phân tử có thể là liền kề về mặt cấu trúc hoặc được phân tách bằng phần tử liên kết, hoặc polypeptit đệm. Trình tự đệm có thể mã hóa cho polypeptit làm biến đổi các tính chất của polypeptit, như khả năng hòa tan hoặc sự vận chuyển nội bào.

Theo sáng chế, "phần tử liên kết" hoặc "trình tự đệm" peptit chỉ trình tự axit amin ngắn để nối hai trình tự polypeptit (hoặc axit nucleic mã hóa cho trình tự axit amin). "Liên kết peptit" chỉ trình tự axit amin ngắn nối hai trình tự polypeptit. Ví dụ về phần tử liên kết polypeptit là phần tử liên kết nối miền truyền tải peptit với kháng thể hoặc phần tử liên kết nối hai chuỗi kháng thể trong mảnh kháng thể tổng hợp như mảnh scFv. Phần tử liên kết là phần tử liên kết đã biết và bất kỳ có thể được sử dụng trong các phương pháp đã biết. Ví dụ về phần tử liên kết polypeptit là trình tự axit amin $(Gly\text{-}Ser)_n$, với một số gốc Glu hoặc Lys được phân tán để làm tăng khả năng hòa tan. Ví dụ khác về phần tử liên kết được mô tả theo sáng chế; phần tử liên kết này và khác đã biết có thể được sử dụng trong hợp phần và các phương pháp đã nêu.

Theo sáng chế, "vùng bản lề kháng thể" hoặc "vùng bản lề" chỉ vùng polypeptit có trong chuỗi nặng của isotyp kháng thể gama, delta và alpha, giữa các miền C_H1 và C_H2 không có tính tương đồng với miền kháng thể còn lại. Vùng này là giàu gốc prolin và tạo cho kháng thể IgG, IgD và IgA tính mềm dẻo, cho phép hai "nhánh" (mỗi nhánh chứa một vị trí kết hợp kháng thể) của phần Fab có thể di động được, cho rằng các góc khác nhau liên quan đến các phần mà chúng liên kết với kháng nguyên. Tính mềm dẻo này cho phép nhánh Fab di chuyển để so sánh với vị trí kết hợp kháng thể để tương tác với epitop trên bề mặt tế bào hoặc kháng nguyên khác. hai liên kết đisulfua liên chuỗi trong vùng bản lề để giữ ổn định sự tương tác giữa hai chuỗi nặng. Trong một số phương án theo sáng chế, mảnh kháng thể được tạo ra theo cách tổng hợp có chứa một hoặc nhiều vùng bản lề, ví dụ, để tăng cường độ ổn định qua sự tương tác giữa hai chuỗi kháng thể. Vùng bản lề là ví dụ về miền đime hóa.

Theo sáng chế, kháng thể có hai vị trí liên kết là scFv đime; kháng thể có hai vị trí liên kết thường có phần tử liên kết peptit ngắn hơn scFvs, và tốt hơn là đime.

Theo sáng chế, kháng thể được làm tương thích với người chỉ kháng thể được cải biến để chứa gồm trình tự axit amin của người sao cho khi được dùng cho người không gây đáp ứng miễn dịch. Kháng thể được làm tương thích với người thường chứa vùng xác định bổ trợ (CDR) thu được từ globulin miễn dịch từ loài không phải người và phần còn lại của phân tử kháng thể chủ yếu thu được từ globulin miễn dịch của người. Các phương pháp để tổng hợp kháng thể này là đã biết. Ví dụ, ADN mã hóa cho cho kháng thể đơn dòng có thể được biến đổi bằng kỹ thuật ADN tái tổ hợp để mã hóa cho kháng thể trong đó hỗn hợp axit amin của vùng bảo toàn được dựa trên kháng thể của người. Các phương pháp để nhận diện các vùng này là đã biết, bao gồm chương trình máy tính, được thiết kế để nhận diện vùng biến đổi và vùng không của globulin miễn dịch.

Theo sáng chế, idiotyp (thể chất di truyền) chỉ một bộ gồm một hoặc nhiều yếu tố quyết định kháng nguyên đặc hiệu với vùng biến đổi phân tử globulin miễn dịch.

Theo sáng chế, kháng thể kháng kháng idiotyp chỉ kháng thể được thiết kế để chống lại phần đặc hiệu kháng nguyên của trình tự của kháng thể hoặc thụ thể tế bào T. Về nguyên tắc, kháng thể kháng idiotyp ức chế đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.

Theo sáng chế, miền Ig là miền, được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, mà được phân biệt bằng cấu trúc, được gọi là xoắn cuộn globulin miễn dịch (Ig), mà chứa hai tấm gập theo hướng beta, mỗi tấm chứa mạch beta không song song của axit amin được nối bằng vòng thắt. Hai tấm beta trong cấu trúc xoắn cuộn Ig được kẹp vào giữa với nhau bằng tương tác kỵ nước và liên kết đisulfua trong chuỗi được bảo toàn. Các miền globulin miễn dịch đặc trưng trong chuỗi kháng thể còn có thể được phân biệt dựa trên chức năng. Ví dụ, chuỗi nhẹ chứa một miền biến đổi (V_L) và một miền bảo toàn (C_L), trong khi chuỗi nặng chứa một miền biến đổi (V_H) và ba hoặc bốn miền bảo toàn (C_H). Mỗi miền V_L, C_L, V_H, và C_H là ví dụ về miền globulin miễn dịch.

Theo sáng chế, miền biến đổi hoặc vùng biến đổi là miền Ig đặc hiệu của chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ kháng thể có chứa trình tự axit amin khác nhau giữa các kháng thể khác nhau. Mỗi chuỗi nhẹ và mỗi chuỗi nặng lần lượt có một vùng biến đổi, V_L và V_H. Miền biến đổi này tạo ra tính đặc hiệu kháng nguyên, và vì thế có khả năng nhận

biết kháng nguyên. Mỗi vùng biến đổi chứa CDR là một phần của miền vị trí liên kết kháng nguyên và vùng khung (FR).

Theo sáng chế, "miền liên kết kháng nguyên", "vị trí liên kết kháng nguyên", "vị trí kết hợp kháng nguyên" và "vị trí kết hợp kháng thể" được sử dụng đồng nghĩa đều dùng để chỉ miền trong kháng thể có khả năng nhận biết và tương tác vật lý với kháng nguyên cùng nguồn gốc. Phân tử kháng thể có chiều dài đầy đủ tự nhiên thông thường có hai thông thường vị trí liên kết kháng nguyên, mỗi vị trí chứa các phần của vùng biến đổi chuỗi nặng và các phần của vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Vị trí liên kết kháng nguyên thông thường chứa vòng thắt nối mạch beta đối song song trong vùng biến đổi. Vị trí kết hợp kháng nguyên có thể chứa các phần khác của vùng biến đổi. Mỗi vị trí liên kết kháng nguyên thông thường chứa ba vùng siêu biến từ chuỗi nặng và ba vùng siêu biến từ chuỗi nhẹ. Các vùng siêu biến cũng được gọi là vùng xác định bổ trợ (CDR).

Theo sáng chế, "vùng siêu biến", "HV", "vùng xác định bổ trợ " và "CDR" và "kháng thể CDR" được sử dụng thay thế cho nhau chỉ một đến nhiều phần trong mỗi vùng biến đổi cùng nhau tạo thành vị trí liên kết kháng nguyên của kháng thể. Mỗi vùng biến đổi chứa ba CDR, được gọi là CDR1, CDR2 và CDR3. Ba CDR này không liền kề nhau trong trình tự axit amin mạch thẳng, nhưng có thể gần nhau trong polypeptit xoắn cuộn. CDR được đặt trong vòng thắt nối hai mạch song song của các tấm beta trong miền biến đổi. Như được nêu theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết được và có thể xác định được CDR dựa trên cách đánh số Kabat hoặc Chothia (xem ví dụ Kabat, E.A. et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunal Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health và Human Services, NIH Publication No. 91-3242, và Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917).

Theo sáng chế, vùng khung (FR) là miền trong vùng biến đổi kháng thể được nằm trong các tấm beta; vùng FR được bảo toàn hơn, trong trình tự axit amin của chúng, hơn là vùng siêu biến.

Theo sáng chế, miền "vùng bảo toàn" là miền trong chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể có chứa trình tự axit amin mà được bảo toàn hơn so với vùng biến đổi. Trong phân tử kháng thể thông thường có chiều dài đầy đủ, mỗi chuỗi nhẹ có một miền vùng bảo toàn chuỗi nhẹ (C_L) và mỗi chuỗi nặng chứa một hoặc nhiều vùng bảo

toàn chuỗi nặng (C_H), bao gồm, C_H1, C_H2, C_H3 và C_H4. Isotyp IgA, IgD và IgG có chiều dài đầy đủ chứa C_H1, C_H2 C_H3 và vùng bản lề, trong IgE và IgM có chứa C_H1, C_H2 C_H3 và C_H4. Các miền C_H1 và C_L kéo dài nhánh Fab của phân tử kháng thể, vì thế thiết lập sự tương tác với kháng nguyên và làm quay nhánh kháng thể. Vùng bảo toàn kháng thể có thể sử dụng chức năng phản ứng kích thích, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dọn dẹp kháng nguyên, các tác nhân gây bệnh và độc tố với liên kết đặc hiệu kháng thể, ví dụ qua sự tương tác với các tế bào khác nhau, phân tử sinh học và các mô.

Theo sáng chế, vùng chức năng của kháng thể là một phần của kháng thể có chứa ít nhất V_H, V_L, C_H (ví dụ, C_H1, C_H2 hoặc C_H3), C_L hoặc miền vùng bản lề của kháng thể, hoặc ít nhất là vùng chức năng của chúng.

Theo sáng chế, vùng chức năng của miền V_H là ít nhất một phần của miền V_H đầy đủ giữ lại ít nhất một phần của tính đặc hiệu liên kết của miền V_H đầy đủ (ví dụ, bằn cách giữ lại một hoặc nhiều CDR của miền V_H đầy đủ), sao cho miền vùng chức năng V_H, ở dạng đơn lẻ hoặc kết hợp với miền kháng thể khác (ví dụ, miền V_L) hoặc vùng của chúng, liên kết với kháng nguyên. Ví dụ về vùng chức năng của miền V_H là vùng chứa CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của miền V_H.

Theo sáng chế, vùng chức năng của miền V_L là ít nhất một phần của miền V_L đầy đủ giữ lại ít nhất một phần của tính đặc hiệu liên kết của miền V_L đầy đủ (ví dụ, bằng cách giữ lại một hoặc nhiều CDR của miền V_L đầy đủ), sao cho vùng chức năng của miền V_L, ở dạng đơn lẻ hoặc kết hợp với miền hoặc vùng kháng thể khác (ví dụ, miền V_H) của chúng, liên kết với kháng nguyên. Ví dụ về vùng chức năng của miền V_L là vùng chứa CDR1, CDR2 và/hoặc CDR3 của miền V_L.

Theo sáng chế, "liên kết đặc hiệu" hoặc "liên kết đặc hiệu miễn dịch" với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được sử dụng thay thế cho nhau và chỉ khả năng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên tạo thành một hoặc nhiều liên kết phi cộng hóa trị với kháng nguyên cùng nguồn gốc, bằng tương tác phi cộng hóa trị giữa các vị trí kết hợp kháng thể của kháng thể và kháng nguyên. Kháng nguyên có thể là kháng nguyên được phân lập hoặc có mặt trong virut. Thông thường, kháng thể liên kết đặc hiệu miễn dịch (hoặc liên kết đặc hiệu) với kháng nguyên virut hoặc virut là kháng thể liên kết với kháng nguyên virut (hoặc với kháng nguyên trong

virut hoặc với virut) với ái lực bảo toàn Ka nằm trong khoảng bằng 1 x 10^7 M^{-1} hoặc 1 x 10^8 M^{-1} hoặc lớn hơn (hoặc hằng số phân ly (K_d) bằng 1 x 10^{-7} M hoặc 1 x 10^{-8} M hoặc nhỏ hơn). Các hằng số ái lực có thể được xác định bằng phương pháp động học chuẩn đối với phản ứng kháng thể, ví dụ, thử nghiệm miễn dịch, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR) (Rich và Myszka (2000) *Curr. Opin. Biotechnol* 11:54; Englebienne (1998) *Analyst.* 123:1599), phương pháp chuẩn nhiệt lượng đẳng nhiệt (ITC) hoặc thử nghiệm tương tác động học khác đã biết trong lĩnh vực (xem, ví dụ, Paul, ed., Fundamental Immunology, 2nd ed., Raven Press, New York, pages 332-336 (1989); và US 7,229,619 để mô tả các phương pháp SPR và ITC được lấy làm ví dụ để tính ái lực liên kết của kháng thể kháng RSV). Thiết bị và các phương pháp để phát hiện định lượng và kiểm soát tỷ lệ liên kết đã biết và có bán trên thị trường (ví dụ, BiaCore 2000, Biacore AB, Upsala, Sweden và GE Healthcare Life Sciences; Malmqvist (2000) Biochem. Soc. Trans. 27:335). Kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên virut (hoặc virut) có thể liên kết với peptit, các polypeptit, hoặc các protein khác hoặc các virut với ái lực liên kết bằng hoặc thấp hơn. Thông thường, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV (hoặc virut RSV) không phản ứng chéo với kháng nguyên khác hoặc phản ứng chéo với ái lực về cơ bản là thấp hơn (ít nhất 10 đến100 lần) đối với kháng nguyên này. Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên virut cụ thể (ví dụ, protein F RSV) có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch, như thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA), thử nghiệm hấp phụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), cộng hưởng plasmon bề mặt, hoặc kỹ thuật khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop trên protein F RSV thường là kháng thể liên kết với epitop (có mặt trong protein hoặc virut) với ái lực liên kết cao hơn so với epitop phản ứng chéo bất kỳ như được xác định bằng sử dụng kỹ thuật thử nghiệm, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm miễn dịch, cộng hưởng plasmon bề mặt, hoặc kỹ thuật khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein RSV được phân lập (tức là, protein được tạo ra bằng cách tái tổ hợp), như protein F RSV, không nhất thiết có nghĩa là kháng thể sẽ có liên kết đặc hiệu miễn dịch và/hoặc trung hoà giống nhau đối với virut. Việc xác định này và các tính chất là khác biệt. Ái

lực đối với kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên đối với virut hoặc kháng nguyên có mặt trong virut có thể được xác định. Với mục đích của sáng chế, khi mô tả ái lực hoặc thuật ngữ liên quan, đích, như protein hoặc virut được phân lập, sẽ được nhận diện.

Theo sáng chế, thuật ngữ "cộng hưởng plasmon bề mặt" chỉ hiện tượng quang học cho phép phân tích sự tương tác thời gian thực bằng cách phát hiện sự biến đổi về nồng độ protein trong chất nền cảm biến sinh học, ví dụ, sử dụng hệ BiaCore (GE Healthcare Life Sciences).

Theo sáng chế, kháng thể "đa trị" là kháng thể chứa hai hoặc nhiều hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên. Kháng thể đa trị bao gồm kháng thể hóa trị hai, hóa trị ba, hóa trị bốn, hóa trị năm, hóa trị sáu, hóa trị bảy hoặc hóa trị cao hơn.

Theo sáng chế, "một vị trí đặc hiệu" là kháng thể có chứa hai hoặc hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó mỗi vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop.

Theo sáng chế, kháng thể "có nhiều vị trí đặc hiệu" là kháng thể có chứa hai hoặc hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó ít nhất hai vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với các epitop khác nhau.

Theo sáng chế, kháng thể "hai vị trí đặc hiệu" là kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có chứa hai hoặc hơn hai vị trí liên kết kháng nguyên và có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với hai epitop khác nhau. Kháng thể "ba vị trí đặc hiệu" là kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có chứa ba hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên và có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với ba epitop khác nhau, kháng thể "bốn vị trí đặc hiệu" là kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có chứa bốn hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên và có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với bốn epitop khác nhau, và tương tự.

Theo sáng chế, kháng thể "hai vị trí đặc hiệu khác nhau" là kháng thể có hai vị trí đặc hiệu có chứa hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó mỗi vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop khác nhau.

Theo sáng chế, kháng thể "hai vị trí liên kết đặc hiệu giống nhau" là kháng thể một vị trí đặc hiệu có chứa hai vị trí liên kết kháng nguyên, trong đó mỗi vị trí liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống nhau. Kháng thể có hai vị

trí liên kết đặc hiệu giống nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể thông thường có chiều dài đầy đủ, kháng thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc được tổng hợp có chiều dài đầy đủ, multime của hai mảnh liên kết kháng nguyên giống nhau, hoặc multime của hai mảnh liên kết kháng nguyên chứa miền liên kết kháng nguyên cùng loại.

Theo sáng chế, miền multime hóa chỉ trình tự axit amin tăng cường độ bền của sự tương tác của phân tử polypeptit với một hoặc nhiều phân tử polypeptit bổ sung, mỗi chứa miền multime hóa bổ trợ, mà có thể là miền multime hóa giống hoặc khác nhau để tạo thành multime bền với miền thứ nhất. Nói chung, polypeptit được nối trực tiếp hoặc gián tiếp với miền multime hóa. Ví dụ về miền multime hóa bao gồm trình tự globulin miễn dịch hoặc một phần của chúng, vùng dây kéo leuxin, vùng kỵ nước, vùng ưa nước, và miền tương tác protein-protein. Miền multime hóa, ví dụ, có thể là vùng hoặc miền bảo toàn globulin miễn dịch, như, miền Fc hoặc phần của chúng từ IgG, bao gồm kiểu phụ IgG1, IgG2, IgG3 hoặc IgG4, IgA, IgE, IgD và IgM và các dạng cải biến của chúng.

Theo sáng chế, miền đime hóa là các miền multime hóa thúc đẩy sự tương tác giữa hai trình tự polypeptit (như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuỗi kháng thể). miền đime hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trình tự axit amin chứa gốc xystein tạo điều kiện thuận lợi để tạo thành liên kết đisulfua giữa hai trình tự polypeptit, như toàn bộ hoặc một phần của vùng bản lề kháng thể có chiều dài đầy đủ, hoặc một hoặc nhiều trình tự đime hóa, là trình tự axit amin đã biết để tăng cường sự tương tác giữa các polypeptit (ví dụ, vùng dây kéo leuxin, vùng dây kéo GCN4).

Theo sáng chế, "Fc" hoặc "vùng Fc" hoặc "miền Fc" chỉ polypeptit chứa vùng bảo toàn của chuỗi nặng kháng thể, loại trừ miền globulin miễn dịch vùng bảo toàn đầu tiên. Như vậy, Fc chỉ hai miền globulin miễn dịch vùng bảo toàn của IgA, IgD, và IgE, hoặc ba miền globulin miễn dịch vùng bảo toàn của IgE và IgM. Tùy ý, miền Fc có thể bao gồm toàn bộ hoặc một phần của đầu N bản lề linh động của các miền này. Đối với IgA và IgM, Fc có thể bao gồm chuỗi J. Đối với miền Fc được lấy làm ví dụ của IgG, Fc chứa miền globulin miễn dịch Cγ2 và Cγ3, và tùy ý, toàn bộ hoặc một phần bản lề giữa Cγ1 và Cγ2. Ranh giới của vùng Fc có thể khác nhau, nhưng Thông thường, bao gồm ít nhất một phần của vùng bản lề. Ngoài ra, Fc cũng bao gồm dạng

alen hoặc biến thể hoặc biến thể hoặc dạng cải biến, như biến thể hoặc dạng cải biến biến đổi sự liên kết với FcR hoặc biến đổi chức năng thực hiện qua trung gian Fc.

Theo sáng chế, "Fc khảm" chỉ polypeptit thể khảm trong đó một hoặc nhiều polypeptit được liên kết, trực tiếp hoặc gián tiếp, với vùng Fc hoặc dẫn xuất của chúng. Thông thường, Fc khảm kết hợp vùng Fc của globulin miễn dịch với polypeptit khác, như mảnh kháng thể kháng RSV. Dẫn xuất của hoặc các polypeptit Fc được cải biến là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo sáng chế, "miền tải nạp protein" hoặc "PTD" là miền peptit có thể được tiếp hợp với protein, như kháng thể theo sáng chế, để tăng cường sự gắn và/hoặc mức độ hấp thụ của protein vào tế bào mục tiêu.

Theo sáng chế, "thẻ" hoặc "thẻ epitop" chỉ trình tự axit amin, thường được thêm vào đầu N hoặc C của polypeptit, như kháng thể theo sáng chế. Việc bao gồm các thẻ được dung hợp với polypeptit có thể tạo điều kiện để tinh chế và/hoặc phát hiện polypeptit. Thông thường, thẻ hoặc polypeptit thẻ chỉ polypeptit có gốc đủ để tạo ra epitop được nhận biết bởi kháng thể hoặc có thể sử dụng để phát hiện hoặc tinh chế, đủ ngắn để sao cho nó không cản trở hoạt tính của polypeptit thể khảm mà nó được liên kết. Polypeptit thẻ thường đủ khác biệt để kháng thể có thể liên kết đặc hiệu ngoài ra hầu như không phản ứng chéo với epitop trong polypeptit mà nó được liên kết. Các polypeptit thẻ thích hợp nói chung có ít nhất 5 hoặc 6 gốc axit amin và thường là từ khoảng 8 đến 50 gốc axit amin, thường từ 9 đến 30 gốc. Các thẻ có thể được liên kết với một hoặc nhiều polypeptit thể khảm trong multime và cho phép phát hiện multime hoặc thu hồi nó từ mẫu hoặc hỗn hợp. Các thẻ này là đã biết và có thể dễ dàng được tổng hợp và được thiết kế. Các polypeptit thẻ được lấy làm ví dụ bao gồm polypeptit được sử dụng để tinh chế ái lực và bao gồm, thẻ His, hemagglutinin cúm (HA) polypeptit thẻ và kháng thể của nó 12CA5, (Field et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8:2159-2165); thẻ c-myc và 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 và 9E10 kháng thể (xem, ví dụ, Evan et al. (1985) Molecular and Cell Biology 5 :3610-3616); và thẻ Herpes simplex virut glycoprotein D (gD) và kháng thể của (Paborsky et al. (1990) Protein Engineering 3:547-553 (1990). Kháng thể được sử dụng để phát hiện kháng thể gắn thẻ epitop thường được chỉ kháng thể bậc hai.

Theo sáng chế, "polypeptit" chỉ hai hoặc hơn hai axit amin được liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ "polypeptit" và "protein" được sử dụng thay thế cho nhau.

Theo sáng chế, "peptit" chỉ polypeptit có chiều dài từ 2 đến khoảng 40 axit amin.

Theo sáng chế, "axit amin" là hợp chất hữu cơ chứa nhóm amino và nhóm axit carboxylic. Polypeptit chứa hai hoặc hơn hai axit amin. Với mục đích của sáng chế, axit amin được chứa trong kháng thể gồm 20 axit amin có trong tự nhiên (Bảng 1), axit amin không có trong tự nhiên, và các chất tương tự axit amin (ví dụ axit amin được chọn từ nhóm gồm α-cacbon có mạch bên). Theo sáng chế, axit amin, mà xuất hiện trong các trình tự axit amin khác nhau của các polypeptit có mặt ở đây, được xác định theo các chữ viết tắt đã biết, gồm ba ký tự hoặc một ký tự của chúng (xem Bảng 1). Nucleotit, mà xuất hiện trong các phân tử và mảnh axit nucleic khác nhau, được thể hiện bằng tên một ký tự chuẩn thường được sử dụng trong lĩnh vực.

Theo sáng chế, "gốc axit amin" chỉ axit amin được tạo thành khi phân hủy hóa học (thủy phân) polypeptit tại các liên kết peptit của nó. Gốc axit amin được mô tả ở đây thường trong dạng đồng phân "L". Gốc trong dạng đồng phân "D" có thể được thế cho gốc axit amin L bất kỳ, chừng nào đặc điểm chức năng mong muốn được giữ lại bởi polypeptit. NH_2 chỉ nhóm amino tự do có mặt ở đầu amino của polypeptit. COOH chỉ nhóm carboxy tự do có mặt ở đầu carboxyl của polypeptit. Để phù hợp với danh pháp polypeptit chuẩn được bộc lộ trong J. Biol. Chem., 243:3557-59 (1968) và chấp nhận ở 37 C.F.R. §§1,821 - 1,822, các chữ viết tắt cho gốc axit amin được thể hiện trong bảng 1:

Bảng 1 – Bảng tương ứng

Ký hiệu		
1-ký tự	3- ký tự	AXIT AMIN
Y	Tyr	Tyrosin
G	Gly	Glyxin
F	Phe	Phenylalanin
M	Met	Metionin
A	Ala	Alanin
S	Ser	Serin
I	Ile	Isoleuxin
L	Leu	Leuxin

Ký hiệu		
1-ký tự	3- ký tự	AXIT AMIN
T	Thr	Threonin
V	Val	Valin
P	Pro	Prolin
K	Lys	Lysin
H	His	Histiđin
Q	Gln	Glutamin
E	Glu	Axit glutamic
Z	Glx	Axit glutamic và/hoặc Glutamin
W	Trp	Tryptophan
R	Arg	Arginin
D	Asp	Axit aspartic
N	Asn	Asparagin
B	Asx	Axit aspartic và/hoặc Asparagin
C	Cys	Xystein
X	Xaa	Chưa biết hoặc khác

Tất cả trình tự của gốc axit amin được nêu ở đây bằng công thức theo chiều từ trái qua phải theo hướng thông thường từ đầu amino đến đầu carboxyl. Ngoài ra, cụm từ "gốc axit amin" được xác định để bao gồm các axit amin được nêu trong Bảng tương ứng (Bảng 1), axit amin được cải biến, không tự nhiên và khác thường. Ngoài ra, gạch nối tại vị trí bắt đầu hoặc kết thúc của trình tự gốc axit amin thể hiện liên kết peptit với trình tự khác của một hoặc nhiều gốc axit amin hoặc với nhóm đầu amino như NH_2 hoặc với nhóm carboxyl như COOH.

Trong peptit hoặc protein, việc thay thế bảo tồn thích hợp của axit amin là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và thường có thể được thực hiện mà không biến đổi hoạt tính sinh học của phân tử thu được. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhận thấy rằng, nhìn chung, việc thay thế một axit amin trong các vùng không cần thiết của polypeptit cơ bản không làm thay đổi hoạt tính sinh học (xem, ví dụ Watson et al., Molecular Biology of Genes, 4th Edition, 1987, The Benjamin/Cummings Pub. co., p.224).

Việc thay thế này có thể được thực hiện như được nêu trong Bảng 2 như sau:

Bảng 2

Gốc ban đầu	Thay thế bảo toàn
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys
Asn (N)	Gln; His
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
Gly (G)	Ala; Pro
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; Gln; Glu
Met (M)	Leu; Tyr; Ile
Phe (F)	Met; Leu; Tyr
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

Việc thay thế khác cũng có thể được phép và có thể được xác định theo kinh nghiệm hoặc phù hợp với việc thay thế không bảo toàn hoặc bảo toàn đã biết khác.

Theo sáng chế, "axit amin có trong tự nhiên" chỉ 20 axit amin dạng L xuất hiện trong các polypeptit.

Theo sáng chế, thuật ngữ "axit amin không có trong tự nhiên" chỉ hợp chất hữu cơ có cấu trúc tương tự với axit amin tự nhiên nhưng được cải biến cấu trúc để mô phỏng cấu trúc và hoạt tính của axit amin tự nhiên. Axit amin không có trong tự nhiên bao gồm, ví dụ, axit amin hoặc các chất tương tự axit amin khác với 20 axit amin có trong tự nhiên và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồng phân phi đối hình của axit amin. Axit amin không có trong tự nhiên được lấy làm ví dụ là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit 2-Aminoadipic (Aad), axit 3-Aminoadipic (Baad), axit β-alanin/β-Amino-

propionic (Bala), axit 2-Aminobutyric (Abu), axit 4-Aminobutyric/axit piperiđinic (4Abu), axit 6-Aminocaproic (Acp), axit 2-Aminoheptanoic (Ahe), axit 2-Aminoisobutyric (Aib), axit 3-Aminoisobutyric (Baib), axit 2-Aminopimelic (Apm), axit 2,4-điaminobutyric (Dbu), Desmosin (Des), axit 2,2'-điaminopimelic (Dpm), axit 2,3-điaminopropionic (Dpr), N-Etylglyxin (EtGly), N-EtylAsparagin (EtAsn), Hyđroxylysin (Hyl), allo-Hyđroxylysin (Ahyl), 3-Hyđroxyprolin (3Hyp), 4-Hyđroxyprolin (4Hyp), IsoDesmosin (Ide), allo-Isoleuxin (Aile), N-metylglyxin, sarcosin (MeGly), N-metylisoleuxin (MeIle), 6-N-metyllysin (MeLys), N-metylValin (MeVal), NorValin (Nva), Norleuxin (Nle) và Ornithin (Orn).

Theo sáng chế, phân tử "polypeptit nguyên dạng" hoặc "axit nucleic nguyên dạng" lần lượt là phân tử polypeptit hoặc axit nucleic, mà có thể được tìm thấy ở tự nhiên. Phân tử polypeptit nguyên dạng hoặc axit nucleic có thể là kiểu dại của phân tử polypeptit hoặc axit nucleic. Phân tử polypeptit nguyên dạng hoặc axit nucleic có thể là dạng chiếm ưu thế của polypeptit, hoặc alen bất kỳ hoặc khác biến thể có trong tự nhiên của chúng. Các polypeptit biến thể và phân tử axit nucleic theo sáng chế có thể được biến đổi so với các phân tử polypeptit và axit nucleic tự nhiên.

Theo sáng chế, kiểu dại của phân tử polypeptit hoặc axit nucleic là dạng được mã hóa bởi gen hoặc bằng trình tự mã hoá được mã hóa bởi gen. Thông thường, kiểu dại của gen, hoặc phân tử mã hóa nhờ đó, không chứa các đột biến hoặc biến đổi khác làm biến đổi chức năng hoặc cấu trúc. Thuật ngữ kiểu dại cũng gồm các dạng với biến thể alen khi xảy ra trong số và giữa các loài. Theo sáng chế, dạng chiếm ưu thế của phân tử polypeptit hoặc axit nucleic chỉ dạng phân tử mà là dạng chủ yếu được tạo ra từ gen. "Dạng chiếm ưu thế" khác nhau từ nguồn này với nguồn. Ví dụ, các loại tế bào hoặc mô khác nhau có thể tạo ra các dạng polypeptit khác nhau, ví dụ, bằng cách ghép nối và/hoặc xử lý protein. Trong mỗi loại tế bào hoặc mô, polypeptit khác nhau có thể "dạng chiếm ưu thế".

Theo sáng chế, "biến thể alen" hoặc "dạng biến thể alen" chỉ bất kỳ trong số hai hoặc hơn hai dạng khác của gen chiếm cùng vị trí trên nhiễm sắc thể. Biến thể alen được tăng lên thông qua đột biến, và có thể tạo thành dạng đa hình về kiểu hình trong quần thể. Đột biến gen có thể là đột biến im lặng (không thay đổi polypeptit được mã hóa) hoặc có thể mã hóa cho các polypeptit đã biến đổi trình tự axit amin. Thuật ngữ "biến thể alen" Cũng được sử dụng ở đây để biểu thị protein được mã hóa bằng biến

thể alen của gen. Thông thường dạng dẫn chiếu của gen mã hoá cho dạng kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế của polypeptit từ tập hợp hoặc một thành viên dẫn chiếu của loài. Thông thường, biến thể alen, gồm các biến thể giữa và trong số các loài thường có độ tương đồng về axit amin ít nhất bằng 80%, 85%, 90%, 95% hoặc lớn hơn so với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế từ cùng loài; mức độ tương đồng phụ thuộc vào gen và việc so sánh diễn ra cùng loài hay khác loài. Nói chung, biến thể alen cùng loài có độ tương đồng ít nhất hoặc bằng khoảng 80%, 85%, 90% hoặc 95% hoặc lớn hơn so với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế, bao gồm độ tương đồng bằng 96%, 97%, 98%, 99% hoặc lớn hơn so với với kiểu dại và/hoặc dạng chiếm ưu thế của polypeptit. Việc đề cập đến biến thể alen thường để chỉ các biến thể và các protein ở các chi của cùng loài.

Theo sáng chế, "alen" mà được sử dụng thay đổi cho nhau với "biến thể alen" để dạng khác của gen hoặc phần của chúng. Các alen nằm cùng một locus hoặc vị trí trên nhiễm sắc thể tương đồng. Khi một đối tương có có hai alen của một gen giống hệt nhau, thì đối tương này được gọi là đồng hợp tử về gen hoặc alen đó. Khi đối tượng có hai alen của một gen khác nhau, thì đối tượng này là dị hợp tử của gen đó. Alen của gen cụ thể có thể khác nhau trong một nucleotit hoặc một vài nucleotit, và có thể bao gồm việc thay thế, bớt và thêm nucleotit. Một alen của gen cũng có thể là dạng gen chứa đột biến.

Theo sáng chế, "biến thể loài" chỉ các biến thể về polypeptit giữa các loài khác nhau, bao gồm các loài động vật có vú khác nhau, như chuột nhắt và người, và loài vi sinh vật, như các virut và vi khuẩn.

Theo sáng chế, "miền" polypeptit là một phần của polypeptit (trình tự của ba hoặc nhiều hơn, nói chung là 5, 10 axit amin hoặc hơn) mà là khác biệt hoặc xác định về cấu trúc và/hoặc chức năng. Miền polypeptit được lấy làm ví dụ là phần polypeptit mà có thể tạo thành cấu trúc xoắn cuộn độc lập trong polypeptit để tạo thành một hoặc nhiều motif cấu trúc (ví dụ, kết hợp của dạng xoắn alpha và/hoặc mạch beta được nối bằng vùng móc) và/hoặc mà được nhận biết bởi hoạt tính chức năng đặc thù, như hoạt tính enzym, đime hóa hoặc liên kết kháng nguyên. Polypeptit có thể có một hoặc nhiều, thường nhiều hơn một, miền phân biệt. Ví dụ, polypeptit có thể có một hoặc nhiều miền cấu trúc và một hoặc nhiều miền chức năng. Một miền polypeptit có thể được phân biệt dựa trên cấu trúc và chức năng. Miền này có thể bao gồm trình tự axit

amin tuyến tính gắn tục. Theo cách khác, miền này có thể bao gồm nhiều phần axit amin không liền kề, mà không liền kề với trình tự axit amin tuyến tính polypeptit. Thông thường, polypeptit chứa nhiều miền. Ví dụ, mỗi chuỗi nặng và mỗi chuỗi nhẹ của phân tử kháng thể chứa nhiều miền globulin miễn dịch (Ig), mỗi miền có chiều dài khoảng 110 axit amin.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ được các miền polypeptit và có thể nhận biết chúng do ưu điểm về tính tương đồng cấu trúc và/hoặc chức năng với khác các miền khác. Để nhằm mục đích giải thích ở đây, các định nghĩa được nêu, nhưng cần hiểu rằng nó được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để nhận biết các miền cụ thể bằng tên. Nếu cần, phần mềm thích hợp có thể được sử dụng để xác định các miền.

Theo sáng chế, vùng chức năng của polypeptit là vùng polypeptit có chứa ít nhất một miền chức năng (có chức năng đặc thù, như khả năng tương tác với phân tử sinh học, ví dụ, qua liên kết kháng nguyên, liên kết ADN, liên kết phối tử, hoặc đime hóa, hoặc bằng hoạt tính enzym, ví dụ, hoạt tính kinaza hoặc hoạt tính protein thủy phân); ví dụ về các vùng chức năng của các polypeptit là miền kháng thể, như V_H, V_L, C_H, C_L, và các phần của chúng, như CDR, bao gồm CDR1, CDR2 và CDR3, hoặc phần liên kết kháng nguyên, như vị trí kết hợp kháng thể.

Theo sáng chế, vùng cấu trúc của polypeptit là vùng polypeptit có chứa ít nhất một miền cấu trúc.

Theo sáng chế, vùng polynucleotit là một phần của polynucleotit chứa hai hoặc hơn hai, thường ít nhất sáu hoặc hơn sáu, thường 10 hoặc hơn 10, nucleotit liên tiếp, ví dụ, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50 nucleotit của polynucleotit hoặc hơn, nhưng không cần thiết bao gồm toàn bộ nucleotit cấu trúc nên polynucleotit.

Theo sáng chế, "tính chất" của polypeptit, như kháng thể, chỉ tính chất bất kỳ được thể hiện bởi polypeptit, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tính đặc hiệu liên kết, hình thể hoặc cấu hình cấu trúc, độ ổn định protein, khả năng chống lại sự protein thủy phân, độ ổn định cấu hình, chịu nhiệt, và chịu độ pH. Việc thay đổi về các tính chất có thể làm biến đổi "hoạt tính" của polypeptit. Ví dụ, thay đổi tính đặc hiệu liên

kết của polypeptit kháng thể có thể biến đổi khả năng liên kết kháng nguyên, và/hoặc hoạt tính liên kết khác, như ái lực, hoặc hoạt tính *in vivo* và *in vivo* của polypeptit.

Theo sáng chế, "hoạt tính" hoặc "hoạt tính chức năng" của polypeptit, như kháng thể, chỉ hoạt tính bất kỳ được thể hiện bởi polypeptit. Các hoạt tính này có thể được xác định bằng kinh nghiệm. Ví dụ về hoạt tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khả năng tương tác với phân tử sinh học, ví dụ, qua liên kết kháng nguyên, liên kết ADN, liên kết phối tử, hoặc đime hóa, hoạt tính enzym, ví dụ, hoạt tính kinaza hoặc hoạt tính protein thủy phân. Đối với kháng thể (bao gồm mảnh kháng thể), hoạt tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên cụ thể, ái lực liên kết kháng nguyên (ví dụ ái lực cao hoặc thấp), ái lực liên kết kháng nguyên (ví dụ ái lực cao hoặc thấp), kết hợp, phân ly, chức năng phản ứng kích thích, như khả năng tăng cường trung hoà hoặc dọn dẹp kháng nguyên, trung hoà virut, và hoạt tính *in vivo*, như khả năng ngăn ngừa khuẩn nhiễm hoặc xâm lấn của yếu tố gây bệnh, hoặc tăng cường khả năng dọn dẹp, hoặc thâm nhập mô hoặc thể dịch hoặc tế bào trong cơ thể. Hoạt tính có thể được đánh giá *in vitro* hoặc *in vivo* bằng thử nghiệm nhận biết, như ELISA, đếm tế bào dòng chảy, cộng hưởng plasmon bề mặt hoặc thử nghiệm tương đương để xác định sự kết hợp hoặc phân ly, nghiên cứu mô và kính hiển vi hóa mô miễn dịch và miễn dịch huỳnh quang, thử nghiệm dựa trên tế bào, đếm tế bào dòng chảy và các thử nghiệm liên kết (ví dụ, thử nghiệm phân tích trọng lượng). Ví dụ, với polypeptit kháng thể, hoạt tính có thể được đánh giá bằng cách xác định các hệ số ái lực liên kết, và/hoặc liên kết (ví dụ,. để kết hợp/phân ly), và hoạt tính *in vitro* khác hoặc bằng cách xác định tác dụng *in vivo* khác nhau, như tác dụng miễn dịch, ví dụ, dọn dẹp kháng nguyên, thâm nhiễm hoặc định vị kháng thể vào các mô, sự bảo vệ khỏi bệnh tật, ví dụ bệnh nhiễm khuẩn, huyết thanh hoặc độ chuẩn kháng thể lỏng khác, hoặc thử nghiệm khác đã biết rộng rãi trong lĩnh vực. Các kết quả của thử nghiệm cho thấy polypeptit có hoạt tính có thể tương ứng với hoạt tính của polypeptit *in vivo*, trong đó hoạt tính *in vivo* có thể được gọi là hoạt tính trị liệu, hoặc hoạt tính sinh học. Hoạt tính của polypeptit cải biến có thể là mức độ của tỷ lệ % hoạt tính của polypeptit không cải biến, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, 1% hoạt tính, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, hoặc nhiều hơn

hoạt tính so với polypeptit không cải biến. Thử nghiệm để xác định tính năng hoặc hoạt tính của kháng thể được cải biến (ví dụ biến thể) là đã biết rộng rãi trong lĩnh vực.

Theo sáng chế, "hoạt tính trị liệu" chỉ hoạt tính *in vivo* của polypeptit trị liệu. Nói chung, hoạt tính trị liệu là hoạt tính được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh. Hoạt tính trị liệu của polypeptit cải biến có thể là mức độ của tỷ lệ % của hoạt tính trị liệu của polypeptit không cải biến, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt tính trị liệu bằng 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, hoặc hơn so với polypeptit không cải biến.

Theo sáng chế, "có ít nhất một hoạt tính" hoặc "giữ lại ít nhất một hoạt tính" chỉ hoạt tính được thể hiện bởi polypeptit cải biến, như polypeptit biến thể được tạo ra theo các phương pháp đã nêu, như được cải biến, ví dụ kháng thể biến thể hoặc polypeptit trị liệu khác (ví dụ kháng thể kháng RSV được cải biến hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng), so với polypeptit đích hoặc không cải biến, không có cải biến. Polypeptit cải biến, hoặc biến thể, giữ lại hoạt tính của polypeptit đích có thể có hoạt tính được cải thiện hoặc giữ lại hoạt tính của polypeptit không cải biến. Trong một số ví dụ, polypeptit cải biến, hoặc biến thể, có thể giữ lại hoạt tính mà được tăng lên so với đích hoặc polypeptit không cải biến. Trong một số trường hợp, polypeptit cải biến, hoặc biến thể, có thể giữ lại hoạt tính mà giảm so với polypeptit không cải biến hoặc đích. Hoạt tính của polypeptit cải biến, hoặc biến thể, có thể có tỷ lệ % hoạt tính của polypeptit không cải biến hoặc đích, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, hoạt tính bằng 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, hoặc hơn so với polypeptit không cải biến hoặc đích. Theo các phương án khác, sự thay đổi hoạt tính là ít nhất khoảng 2 lần, 3 lần, 4 lần, 5 lần, 6 lần, 7 lần, 8 lần, 9 lần, 10 lần, 20 lần, 30 lần, 40 lần, 50 lần, 60 lần, 70 lần, 80 lần, 90 lần, 100 lần, 200 lần, 300 lần, 400 lần, 500 lần, 600 lần, 700 lần, 800 lần, 900 lần, 1000 lần, hoặc nhiều hơn so với polypeptit không cải biến hoặc đích. Thử nghiệm để duy trì hoạt tính phụ thuộc vào hoạt tính được giữ lại. Thử nghiệm này có thể được tiến hành *in vitro* hoặc *in vivo*. Hoạt tính có thể được đo, ví dụ, bằng cách sử dụng các thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực và được bộc lộ trong phần ví dụ dưới đây về hoạt tính như nhưng không chỉ giới hạn ở thử nghiệm ELISA và phân tích trọng lượng. Hoạt tính của polypeptit

cải biến, hoặc biến thể, được so sánh với không cải biến hoặc polypeptit đích cũng có thể được đánh giá bằng trị liệu *in vivo* hoặc hoạt tính sinh học hoặc bằng cách sử dụng polypeptit dưới đây.

Theo sáng chế, thuật ngữ "đánh giá" được dự định để bao gồm định lượng và định tính để xác định theo nghĩa là thu được giá trị tuyệt đối của hoạt tính proteaza, hoặc miền của chúng, có mặt trong mẫu, và cũng thu được chỉ số, tỷ lệ, tỷ lệ %, đánh giá bằng mắt, hoặc giá trị khác cho biết mức độ hoạt tính. Việc đánh giá này có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và dạng hóa học thực tế được phát hiện tất nhiên không cần phải là bản thân sản phẩm thủy phân protein mà ví dụ có thể là dẫn xuất của chúng hoặc một số chất khác. Ví dụ, việc phát hiện sản phẩm phân giải của protein bổ sung, như bằng SDS-PAGE và protein nhuộm với Coomassie màu xanh da trời.

Theo sáng chế, thuật ngữ "axit nucleic" chỉ ít nhất hai nucleotit hoặc dẫn xuất nucleotit được nối với nhau, bao gồm axit đeoxyribo nucleic (ADN) và axit ribonucleic (ARN), được nối cùng với nhau, thường bằng liên kết phosphođieste. Cũng được bao gồm trong thuật ngữ "axit nucleic" là các chất tương tự axit nucleic như peptit axit nucleic (PNA), phosphothioat ADN, và các chất tương tự và dẫn xuất khác hoặc hỗn hợp của chúng. Axit nucleic cũng bao gồm dẫn xuất ADN và ARN chứa, ví dụ, chất tương tự nucleotit hoặc liên kết "mạch chính" khác ngoài liên kết phosphođieste, ví dụ, liên kết phosphotrieste, liên kết phosphoramidat, liên kết phosphothioat, liên kết thioeste, hoặc liên kết peptit (peptit axit nucleic). Thuật ngữ này cũng bao gồm, như dạng tương đương, dẫn xuất, các biến thể và các chất tương tự của ARN hoặc ADN tạo ra từ các chất tương tự nucleotit, axit nucleic sợi đơn (có nghĩa hoặc đối nghĩa) và sợi đôi. Đeoxyribonucleotit bao gồm đeoxyađenosin, đeoxycytidin, đeoxyguanosin và đeoxythymiđin. Đối với ARN, uraxil bazơ là uriđin.

Axit nucleic có thể chứa các chất tương tự nucleotit, bao gồm, ví dụ, nucleotit được cải biến khối lượng, mà cho phép quá trình biệt hóa khối lượng của phân tử axit nucleic; nucleotit chứa chất đánh dấu phát hiện được như chất phát huỳnh quang, chất phóng xạ, chất đánh dấu phát quang hoặc chất phát quang hóa học, cho phép phát hiện phân tử axit nucleic; hoặc nucleotit chứa nhóm phản ứng như nhóm biotin hoặc thiol, mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc cố định phân tử axit nucleic trên giá thể rắn. Axit nucleic cũng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết mạch chính mà được phân cắt một cách có chọn lọc, ví dụ, có thể phân cắt bằng hóa học, enzym hoặc quang phân. Ví dụ,

axit nucleic có thể bao gồm một hoặc nhiều đeoxyribonucleotit, sau đó là một hoặc nhiều ribonucleotit, mà có thể là sau đó là một hoặc nhiều đeoxyribonucleotit, như trình tự có thể được phân cắt tại trình tự ribonucleotit bằng cách thủy phân bazơ. Axit nucleic cũng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết mà là tương đối kháng lại sự phân cắt, ví dụ, đoạn mồi oligonucleotit thể khảm, mà có thể bao gồm các nucleotit được liên kết bằng liên kết peptit axit nucleic và ít nhất một nucleotit ở đầu 3', mà được liên kết bằng liên kết phosphođieste hoặc liên kết thích hợp khác, và có khả năng kéo duỗi bằng polymeaza. Trình tự axit nucleic peptit có thể được chuẩn bị bằng các phương pháp đã biết rộng rãi (xem, ví dụ, Weiler et al. (1997) Nucleic Acid Res. 25:2792-2799).

Theo sáng chế, thuật ngữ "polynucleotit" và "phân tử axit nucleic" chỉ oligome hoặc polyme chứa ít nhất hai nucleotit hoặc dẫn xuất nucleotit được liên kết với nhau, bao gồm axit đeoxyribo nucleic (ADN) và axit ribonucleic (ARN), được liên kết với nhau, thường bằng liên kết phosphođieste. Polynucleotit cũng bao gồm dẫn xuất ADN và ARN chứa, ví dụ, chất tương tự nucleotit hoặc liên kết "mạch chính" khác ngoài liên kết phosphođieste, ví dụ, liên kết phosphotrieste, liên kết phosphoramidat, liên kết phosphothioat, liên kết thioeste, hoặc liên kết peptit (peptit axit nucleic). Polynucleotit (phân tử axit nucleic), bao gồm polynucleotit sợi đơn và/hoặc sợi đôi, như axit đeoxyribo nucleic (ADN), và axit ribonucleic (ARN) cũng như các chất tương tự hoặc dẫn xuất của ARN hoặc ADN. Thuật ngữ này cũng bao gồm, dạng tương đương lượng, dẫn xuất, biến thể và các chất tương tự của ARN hoặc ADN tạo ra từ các chất tương tự nucleotit, polynucleotit sợi đơn (mạch có nghĩa hoặc đối nghĩa) và sợi đôi. Đeoxyribonucleotit bao gồm đeoxyađenosin, đeoxycytidin, đeoxyguanosin và đeoxythymiđin. Đối với ARN, uraxil bazơ là uriđin. Polynucleotit có thể chứa các chất tương tự nucleotit, bao gồm, ví dụ, nucleotit được cải biến khối lượng, mà cho phép quá trình biệt hóa khối lượng của polynucleotit; nucleotit chứa chất đánh dấu phát hiện được như chất phát huỳnh quang, phóng xạ, chất đánh dấu phát quang hoặc phát quang học, mà cho phép phát hiện polynucleotit; hoặc nucleotit chứa nhóm phản ứng như nhóm biotin hoặc thiol, mà tạo điều kiện thuận lợi để cố định polynucleotit trên giá thể rắn. Polynucleotit cũng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết mạch chính mà có khả năng phân cắt chọn lọc, ví dụ, hóa học, enzym hoặc quang phân có khả năng phân cắt. Ví dụ, polynucleotit có thể bao gồm một hoặc nhiều đeoxyribonucleotit, sau đó là một

hoặc nhiều ribonucleotit, mà có thể là sau đó là một hoặc nhiều đeoxyribonucleotit, trình tự này có khả năng phân cắt thành ribotrình tự nucleotit bằng thủy phân bazơ. Polynucleotit cũng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết mà là tương đối kháng lại sự phân cắt, ví dụ, đoạn mồi oligonucleotit thể khảm, mà có thể bao gồm nucleotit được liên kết bằng peptit axit nucleic liên kết và ít nhất một nucleotit ở đầu 3', mà được liên kết bằng liên kết phosphođieste hoặc liên kết thích hợp khác, và có khả năng kéo duỗi bằng polymeaza. Trình tự axit nucleic peptit có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết rộng rãi (xem, ví dụ, Weiler et al. (1997) Nucleic Acid Res. 25:2792-2799). Ví dụ về phân tử axit nucleic (polynucleotit) theo sáng chế là oligonucleotit, bao gồm oligonucleotit tổng hợp, oligonucleotit kép, đoạn mồi, bao gồm đoạn mồi thay thế, và cat-xet oligonucleotit kép.

Theo sáng chế, "cấu trúc ADN" là phân tử ADN mạch đơn hoặc đôi, dạng thẳng hoặc mạch vòng có chứa các đoạn ADN được kết hợp và liền kề nhau theo cách không tìm thấy trong tự nhiên. Do đó, các cấu trúc ADN tồn tại thông qua các thao tác của con người, và bao gồm các dòng và bản sao khác của phân tử được thao tác bằng tay.

Theo sáng chế, "đoạn ADN" là một phần của phân tử ADN lớn có các thuộc tính đặc thù. Ví dụ, đoạn ADN mã hóa cho cho polypeptit cụ thể là một phần của phân tử ADN dài hơn, như plasmit hoặc mảnh plasmit, khi được đọc theo hướng từ 5' đến 3', mã hoá trình tự axit amin của polypeptit cụ thể.

Theo sáng chế, polynucleotit mạch dương chỉ "mạch có nghĩa" hoặc polynucleotit mạch kép, mà là bổ sung với mạch âm hoặc mạch "đối nghĩa". Trong trường hợp polynucleotit mà mã hóa cho gen, mạch có nghĩa là mạch mà giống hệt với mạch ARN thông tin mà được dịch mã thành polypeptit, trong khi đó mạch đối nghĩa là bổ sung với mạch đó. Mạch dương và âm của mạch kép bổ sung với nhau.

Theo sáng chế, yếu tố di truyền chỉ gen, hoặc vùng bất kỳ của chúng, mã hoá cho polypeptit hoặc protein hoặc một vùng của chúng. Trong một số ví dụ, yếu tố di truyền mã hoá cho protein dung hợp.

Theo sáng chế, vùng điều hòa của phân tử axit nucleic là nghĩa là trình tự nucleotit hoạt động ở dạng ảnh hưởng đến sự biểu hiện, dương tính hoặc âm tính, của gen liên kết theo cách có điều khiển. Vùng điều hòa bao gồm trình tự nucleotit có sự biểu hiện chịu cảm ứng (tức là, chất cần thiết hoặc tác nhân kích thích để tăng cường

sự phiên mã) của gen. Khi chất cảm ứng có mặt hoặc ở nồng độ tăng, việc biểu hiện gen có thể được tăng lên. Vùng điều hòa cũng bao gồm trình tự có khả năng ức chế sự biểu hiện của gen hiện (tức là, chất hoặc tác nhân kích thích làm giảm sự phiên mã). Khi gen kìm hãm có mặt hoặc ở nồng độ tăng thì sự biểu hiện gen có thể giảm xuống. Vùng điều hòa đã biết là ảnh hưởng, điều biến hoặc kiểm soát nhiều hoạt tính sinh học *in vivo* bao gồm quá trình tăng sinh của tế bào, quá trình sinh trưởng và chết của tế bào, quá trình biệt hóa tế bào và quá trình điều biến miễn dịch. Vùng điều hòa thường liên kết với một hoặc nhiều protein hoạt động ở dạng trans, mà gây hoặc làm giảm sự phiên mã của gen.

Ví dụ cụ thể về vùng điều hòa gen là trình tự khởi đầu và gen tăng cường. Trình tự khởi đầu là trình tự được nằm gần vị trí khởi đầu phiên mã hoặc dịch mã, thường nằm ở đầu 5' của vị trí khởi đầu dịch mã. Trình tự khởi đầu thường được nằm trong phạm vi 1Kb vị trí khởi đầu dịch mã, nhưng có thể được nằm trong phạm vi, ví dụ, 2 Kb, 3 Kb, 4 Kb, 5 Kb hoặc hơn, lên tới và bao gồm 10 Kb. Gen tăng cường là đã biết để ảnh hưởng đến sự biểu hiện gen khi được nằm ở đầu 5' hoặc 3' của gen, hoặc khi được nằm trong trong hoặc là một phần của exon hoặc intron. Gen tăng cường cũng có thể chức năng khi nằm cách gen khá xa, ví dụ, ở khoảng cách từ khoảng 3 Kb, 5 Kb, 7 Kb, 10 Kb, 15 Kb hoặc hơn.

Vùng điều hòa cũng bao gồm, ngoài vùng trình tự khởi đầu, trình tự tạo điều kiện dịch mã, tín hiệu ghép nối cho intron, mức độ duy trì của khung đọc đúng của gen để cho phép sự dịch mã trong khung của ARN thông tin và, codon kết thúc, đoạn dẫn đầu và trình tự đối tượng dung hợp, vị trí liên kết ribosom bên trong (IRES), các yếu tố để tạo đa gen, hoặc nhiều cistron, thông tin, tín hiệu polyadenyl hóa để tạo ra sự polyadenyl hóa thích hợp cho quá trình phiên mã của gen được quan tâm và codon kết thúc, và có thể là tùy ý được bao gồm trong vectơ biểu hiện.

Theo sáng chế, "liên kết theo cách có điều khiển" chỉ trình tự axit nucleic, các vùng, các nguyên tố hoặc miền nghĩa là vùng axit nucleic có liên quan về mặt chức năng với nhau. Ví dụ, axit nucleic mã hóa cho peptit dẫn đầu có thể được liên kết theo cách có điều khiển với axit nucleic mã hóa cho polypeptit, nhờ đó axit nucleic có thể được phiên mã và được dịch mã để biểu hiện protein dung hợp chức năng, được chọn từ nhóm gồm peptit dẫn đầu tác dụng tiết dung hợp polypeptit. Trong một số ví dụ, axit nucleic mã hóa cho polypeptit thứ nhất (ví dụ, peptit dẫn đầu) được liên kết theo

cách có điều khiển với axit nucleic mã hóa cho polypeptit thứ hai và axit nucleic được phiên mã thành sản phẩm phiên mã ARN thông tin, nhưng sự dịch mã của ARN thông tin có thể tạo ra trong một trong số hai polypeptit được biểu hiện. Ví dụ, amber codon kết thúc có thể được đặt giữa axit nucleic mã hóa cho polypeptit thứ nhất và axit nucleic mã hóa cho polypeptit thứ hai, sao cho, khi được đưa vào partial amber suppressor tế bào, ARN thông tin mạch đơn tạo thành có thể được dịch mã để sản xuất protein dung hợp chứa các polypeptit thứ nhất và thứ hai, hoặc có thể được dịch mã chỉ sản xuất polypeptit thứ nhất. Trong ví dụ khác, trình tự khởi đầu có thể được liên kết theo cách có điều khiển với axit nucleic mã hóa cho polypeptit, nhờ đó trình tự khởi đầu điều hòa hoặc điều chỉnh sự phiên mã của axit nucleic.

Theo sáng chế, "tổng hợp" chỉ, ví dụ, phân tử tổng hợp axit nucleic hoặc gen tổng hợp hoặc peptit tổng hợp chỉ phân tử axit nucleic hoặc phân tử polypeptit được tạo ra bằng các phương pháp tái tổ hợp và/hoặc các phương pháp tổng hợp hóa học.

Theo sáng chế, sản xuất bằng cách tái tổ hợp nghĩa là bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp ADN nghĩa là sử dụng các phương pháp đã biết trong sinh học phân tử để biểu hiện các protein được mã hóa bởi ADN được tách dòng.

Theo sáng chế, "biểu hiện" chỉ quy trình mà các polypeptit được tạo ra bằng sự phiên mã và sự dịch mã polynucleotit. Mức độ biểu hiện của polypeptit có thể được đánh giá sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực, bao gồm, ví dụ, các phương pháp xác định lượng polypeptit được tạo ra từ tế bào chủ. Các phương pháp này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, định lượng polypeptit trong sản phẩm phân giải tế bào bằng ELISA, nhuộm xanh Coomassie sau khi điện di trên gel, thử nghiệm protein Lowry và thử nghiệm protein Bradford.

Theo sáng chế, "tế bào chủ" là tế bào được sử dụng để nhận, duy trì, sinh sản và khuếch đại vectơ. Tế bào chủ cũng có thể được sử dụng cho biểu hiện polypeptit được mã hóa bằng vectơ. Axit nucleic được chứa trong vectơ được tạo bản sao khi tế bào chủ phân chia, nhờ đó khuếch đại axit nucleic. Trong một ví dụ, tế bào chủ là gói di truyền, mà có thể được cảm ứng để biểu hiện polypeptit biến thể trên bề mặt của nó. Trong ví dụ khác, tế bào chủ được gây nhiễm bằng gói di truyền. Ví dụ, tế bào chủ có thể là sự biểu lộ ở thể thực khuẩn tương thích tế bào chủ, mà có thể được biến nạp với

thể thực khuẩn hoặc vectơ thể thực khuẩn và được đóng gói thích hợp trong thể thực khuẩn để biểu hiện các protein dung hợp chứa các polypeptit biến thể.

Theo sáng chế, "vectơ" là axit nucleic có khả năng tạo bản sao từ một hoặc nhiều protein khác loại có thể được biểu hiện khi vectơ được biến nạp vào tế bào chủ thích hợp. Vectơ bao gồm các vectơ trong axit nucleic mã hóa cho polypeptit hoặc mảnh của chúng có thể được đưa vào, thường bằng cách cắt và nối giới hạn. Vectơ cũng bao gồm các vectơ có chứa axit nucleic mã hóa cho polypeptit. Vectơ được sử dụng để đưa axit nucleic mã hóa cho polypeptit vào tế bào chủ để khuếch đại axit nucleic hoặc để biểu hiện/biểu lộ polypeptit được mã hóa bởi axit nucleic. Vectơ thường giữ lại thể bổ sung, nhưng có thể được thiết kế để kết hợp gen hoặc phần của chúng vào nhiễm sắc thể của bộ gen. Vectơ được dự định bao gồm cả nhiễm sắc thể nhân tạo, như nhiễm sắc thể nhân tạo nấm men và nhiễm sắc thể nhân tạo động vật có vú. Chọn lọc và sử dụng chất mang lỏng là đã biết rộng rãi với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo sáng chế, vectơ cũng bao gồm "vectơ virut" hoặc "vectơ giống virut". Vectơ giống virut là các virut được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền mà liên kết theo cách có điều khiển với gen ngoại sinh để vận chuyển (như phương tiện vận chuyển hoặc con thoi) gen ngoại sinh thành các tế bào.

Theo sáng chế, "vectơ biểu hiện" bao gồm vectơ có khả năng biểu hiện ADN mà liên kết theo cách có điều khiển với trình tự điều hòa, như vùng trình tự khởi đầu, mà có khả năng ảnh hưởng đến sự biểu hiện của mảnh ADN. Các đoạn này có thể bao gồm trình tự khởi đầu và trình tự kết thúc, và tùy ý có thể bao gồm một hoặc nhiều điểm khởi đầu phiên mã, một hoặc nhiều trình tự đánh dấu có tính chọn lọc, trình tự tăng cường, tín hiệu polyadenyl hóa, và dạng tương tự. Vectơ biểu hiện thường thu được từ plasmit hoặc virut ADN, hoặc có thể chứa các yếu tố của chúng. Như vậy, vectơ biểu hiện chỉ cấu trúc ADN hoặc ARN tái tổ hợp, như plasmit, thể thực khuẩn, virut tái tổ hợp hoặc vectơ khác, khi được đưa vào tế bào chủ thích hợp, sẽ biểu hiện trong ADN được tách dòng. Vectơ biểu hiện thích hợp là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm vectơ mà có khả năng tái bản trong các tế bào nhân chuẩn và/hoặc các tế bào nhân sơ và vectơ giữ lại thể bổ sung hoặc được kết hợp vào chủ bộ gen tế bào chủ.

Theo sáng chế, thuật ngữ "oligonucleotit" và "oligo" được sử dụng với nghĩa tương tự. Oligonucleotit là polynucleotit có chứa số lượng nucleotit hạn chế trong chiều dài. Oligonucleotit trong lĩnh vực được hiểu là oligonucleotit có ít hơn hoặc bằng khoảng 250, thường ít hơn hoặc bằng khoảng 200, thường ít hơn hoặc bằng khoảng 100 nucleotit trong chiều dài. Thông thường, oligonucleotit theo sáng chế là oligonucleotit tổng hợp. Oligonucleotit tổng hợp có chứa ít hơn hoặc bằng khoảng 250 hoặc 200 nucleotit trong chiều dài, ví dụ, ít hơn khoảng 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190 hoặc 200 nucleotit trong chiều dài. Thông thường, oligonucleotit là oligonucleotit sợi đơn. Hậu tố "mer" (trong phiên bản tiếng Anh) có thể được sử dụng để biểu thị chiều dài của oligonucleotit. Ví dụ, "100 mer" có thể được sử dụng cho chỉ oligonucleotit chứa 100 nucleotit trong chiều dài. Ví dụ về oligonucleotit tổng hợp theo sáng chế là mạch dương và mạch âm của oligonucleotit, oligonucleotit được ngẫu nhiên hóa, nói đến trình tự oligonucleotit, oligonucleotit mẫu và đoạn mồi thay thế được bao gồm.

Theo sáng chế, oligonucleotit tổng hợp là oligonucleotit được sản xuất bởi tổng hợp hóa học. Các phương pháp tổng hợp hóa học oligonucleotit là đã biết. Các phương pháp tổng hợp bất kỳ có thể được sử dụng để oligonucleotit tổng hợp được thiết kế và được sử dụng trong các phương pháp đã nêu. Ví dụ, oligonucleotit tổng hợp thường được tạo ra bằng cách kết nối hóa học monome nucleotit sợi đơn hoặc trime nucleotit chứa nhóm bảo vệ. Thông thường, phosphoramidit, nucleotit sợi đơn chứa nhóm bảo vệ được thêm vào đồng thời. Quá trình tổng hợp thường bắt đầu ở đầu 3' của oligonucleotit. Ở đầu 3', hầu hết phosphoramidit được gắn vào giá thể rắn và tổng hợp diễn ra bằng cách bổ sung mỗi phosphoramidit vào đầu 5' khi kết ở cuối. Sau mỗi lần bổ sung, nhóm bảo vệ được loại ra khỏi nhóm phosphat 5' trên hầu hết các bazơ được thêm vào, cho phép bổ sung phosphoramidit khác. Thiết bị tổng hợp tự động nói chung có thể oligonucleotit tổng hợp lên đến khoảng từ 150 đến 200 nucleotit trong chiều dài. Thông thường, oligonucleotit được thiết kế và được sử dụng trong các phương pháp đã nêu được tổng hợp bằng cách sử dụng hóa chất xyanoetyl từ các monomer phosphoramidit. Oligonucleotit tổng hợp được sản xuất bằng phương pháp tiêu chuẩn này có thể được mua từ Integrated DNA Technologies (IDT) (Coralville, IA) hoặc TriLink Biotechnologies (San Diego, CA).

Theo sáng chế, "đoạn mồi" chỉ phân tử axit nucleic (cụ thể hơn, to pool của phân tử này chia sẻ độ tương đồng trình tự) mà có thể đóng vai trò làm điểm khởi đầu tổng hợp axit nucleic theo hướng khuôn dưới các điều kiện thích hợp (ví dụ, trong điều kiện có mặt bốn nucleosit triphosphat khác nhau và chất polyme hoá, như ADN polymeaza, ARN polymeaza hoặc bản phiên mãaza ngược) trong chất đệm thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp. Hiểu rằng, phân tử axit nucleic có thể dùng làm "mẫu dò" và "đoạn mồi". Đoạn mồi, tuy nhiên, có nhóm hyđroxyl 3'để mở rộng. Đoạn mồi có thể được sử dụng trong nhiều phương pháp, bao gồm, ví dụ, phản ứng chuỗi polymeaza (PCR), bản phiên mãaza ngược (RT)-PCR, ARN PCR, LCR, PCR đa thành phần, PCR thu hồi, PCR bắt giữ, PCR biểu hiện, 3' và 5' RACE, PCR *in situ*, PCR trung gian nối và quy trình khuếch đại khác.

Theo sáng chế, "cặp mồi" chỉ bộ mồi (ví dụ hai nhóm đoạn mồi) bao gồm 5' (ngược dòng) đoạn mồi lai đặc hiệu với đầu 5' của trình tự được khuếch đại (ví dụ bằng PCR) và đoạn mồi 3' (xuôi dòng) lai đặc hiệu với phần bù đầu 3' của trình tự được khuếch đại. Do "đoạn mồi" có thể chỉ nhóm các phân tử axit nucleic giống hệt nhau, nên cặp mồi thường là một cặp gồm hai nhóm đoạn mồi.

Theo sáng chế, "đoạn mồi đơn" và "nhóm đoạn mồi đơn" chỉ nhóm đoạn mồi, trong đó mỗi đoạn mồi trong nhóm chứa độ tương đồng trình tự với các thành viên của đoạn mồi còn lại, ví dụ, nhóm đoạn mồi trong đó các thành viên chia sẻ độ tương đồng ít nhất hoặc bằng khoảng 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 hoặc 100%. Đoạn mồi trong nhóm đoạn mồi đơn (tất cả đều chia sẻ độ tương đồng trình tự) đóng vai trò làm đoạn mồi 5' (ngược dòng) (lai đặc hiệu với đầu 5' của trình tự được khuếch đại (ví dụ bằng PCR)) và làm đoạn mồi 3' (xuôi dòng) (lai đặc hiệu với phần bổ sung của đầu 3' của trình tự được khuếch đại). Như vậy, đoạn mồi đơn có thể được sử dụng, mà không có đoạn mồi khác, để tổng hợp ban đầu mạch bổ sung và khuếch đại axit nucleic trong phản ứng khuếch đại polymeaza.

Theo sáng chế, tính bổ sung, với hai nucleotit, chỉ khả năng của hai nucleotit với cặp bazơ với nhau khi lai hai phân tử axit nucleic. Hai phân tử axit nucleic chia sẻ tính bổ sung được gọi là phân tử axit nucleic bổ sung; ví dụ về phân tử axit nucleic bổ sung là mạch dương và âm trong polynucleotit mạch kép. Theo sáng chế, khi phân tử axit nucleic hoặc vùng của chúng bổ sung với phân tử axit nucleic khác hoặc vùng của chúng, hai phân tử này hoặc vùng lai đặc hiệu với nhau. Hai phân tử axit nucleic bổ

sung có thể được thể hiện bằng tỷ lệ % bổ sung. Ví dụ, hai phân tử axit nucleic, mỗi phân tử chứa 100 nucleotit trong chiều dài, lai đặc hiệu với nhau nhưng có chứa 5 vị trí ghép đôi không xứng với nhau, tức là bổ sung 95%. Với hai phân tử axit nucleic lai với tính bổ sung 100%, không nhất thiết là phải bổ sung trong toàn bộ chiều dài của phân tử. Ví dụ, phân tử axit nucleic chứa 20 nucleotit liên tục trong chiều dài có thể lai đặc hiệu với 20 nucleotit liên tục một phần của phân tử axit nucleic chứa 500 nucleotit liên tục trong chiều dài. Nếu không có việc ghép đôi không xứng xảy ra trong phần 20 nucleotit, 20 phân tử nucleotit lai với tính bổ sung 100%. Thông thường, phân tử axit nucleic bổ sung với ít hơn 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 4%, 3%, 2% hoặc 1% ghép đôi không xứng giữa các nucleotit bổ sung (nói cách khác, có độ tính bổ sung ít nhất bằng khoảng 75%, 80%, 85%, 90%, 95, 96%, 97%, 98% hoặc 99%). Trong ví dụ khác, phân tử axit nucleic bổ sung có tính bổ sung ít nhất bằng hoặc khoảng 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95, 96%, 97%, 98% hoặc 99%. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic bổ sung có chứa ít hơn 5, 4, 3, 2 hoặc 1 nucleotit bắt cặp không phù hợp. Trong một số ví dụ, nucleotit bổ sung là bổ sung 100%. Nếu cần, tỷ lệ % bổ sung sẽ là đặc thù. Thông thường, hai phân tử được chọn sao cho chúng sẽ lai đặc hiệu dưới các điều kiện độ nghiêm ngặt cao.

Theo sáng chế, mạch bổ sung của phân tử axit nucleic chỉ trình tự nucleotit, ví dụ phân tử axit nucleic, lai đặc hiệu với phân tử, như mạch đối diện với phân tử axit nucleic trong polynucleotit mạch kép. Ví dụ, trong polynucleotit mạch kép, mạch bổ sung của oligonucleotit mạch dương là oligonucleotit mạch âm lai đặc hiệu với oligonucleotit mạch dương trong mạch kép. Trong một số ví dụ về các phương pháp đã nêu, polymeaza phản ứng được sử dụng để tổng hợp mạch bổ sung của polynucleotit để tạo thành mạch kép, thường bắt đầu bằng sự lai đoạn mồi oligonucleotit với polynucleotit.

Theo sáng chế, "lai đặc hiệu" chỉ việc xử lý, bằng cách bắt cặp bazơ bổ sung, của phân tử axit nucleic (ví dụ oligonucleotit hoặc polynucleotit) với phân tử axit nucleic khác. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết được rằng các thông số *in vitro* và *in vivo* và ảnh hưởng đến lai đặc hiệu, như chiều dài và hợp phần của phân tử cụ thể. Các thông số đặc biệt liên quan đến lai *in vitro* còn bao gồm nhiệt độ xử lý và rửa, thành phần đệm và nồng độ muối. Không cần thiết nếu hai phân tử axit nucleic có tính bổ sung 100% để lai đặc hiệu với nhau. Ví dụ, hai phân tử axit nucleic bổ sung

chia sẻ trình tự bổ sung, như có độ bổ sung bằng hoặc khoảng ít nhất bằng 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55% hoặc 50%, có thể lai đặc hiệu với nhau. Các thông số, ví dụ, chất đệm thành phần, thời gian và nhiệt độ, được sử dụng trong phương pháp lai *in vitro* theo sáng chế, có thể được điều chỉnh trong độ nghiêm ngặt với% bổ sung khác nhay cần để lai đặc hiệu hai phân tử axit nucleic. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng điều chỉnh các thông số này để đạt được sự lai đặc hiệu của phân tử axit nucleic với phân tử axit nucleic đích thích hợp cho ứng dụng cụ thể.

Theo sáng chế, "trình tự ban đầu" chỉ trình tự gốc axit amin trong polypeptit hoặc trình tự nucleotit trong phân tử axit nucleic.

Theo sáng chế, "độ tương tự" giữa hai protein hoặc axit nucleic chỉ sự thân thuộc giữa trình tự axit amin của các protein hoặc trình tự nucleotit của axit nucleic. Độ tương tự có thể là dựa trên mức độ tương đồng của trình tự các gốc và các gốc được bao gồm ở đây. Các phương pháp đánh giá mức độ tương tự giữa các protein hoặc axit nucleic là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, trong một phương pháp đánh giá độ tương tự trình tự, hai trình tự axit amin hoặc nucleotit được so sánh theo cách thu được mức độ tương đồng tối đa giữa các trình tự. "Độ tương đồng" chỉ mức độ mà axit amin hoặc trình tự nucleotit là không thay đổi. Việc so sánh trình tự axit amin, và một số trình tự nucleotit đã kéo duỗi, cũng có thể có tính đến sự khác biệt bảo toàn và/hoặc sự thay thế thường xuyên các axit amin (hoặc nucleotit). Sự thay thế bảo toàn là sự thay thế giữ gìn các tính chất lý hóa của các gốc tham gia. Việc so sánh có thể là toàn bộ (việc so sánh trình tự so sánh trên toàn bộ chiều dài của trình tự và bao gồm tất cả các gốc) hoặc cục bộ (so sánh một phần của trình tự chỉ bao gồm các vùng hoặc vùng gần như tương tự).

Theo sáng chế, khi phân tử polypeptit hoặc axit nucleic hoặc vùng của chúng chứa hoặc có "độ tương đồng" hoặc "tính tương ứng" với polypeptit khác hoặc phân tử axit nucleic hoặc vùng, hai phân tử và/hoặc vùng chia sẻ độ tương đồng trình tự lớn hơn hoặc bằng 40%, và độ tương đồng trình tự thường lớn hơn hoặc bằng 50%, như độ tương đồng trình tự ít nhất bằng 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% hoặc 100%; tỷ lệ % chính xác của độ tương đồng có thể được chỉ rõ nếu cần. Phân tử axit nucleic, hoặc vùng của chúng, mà giống hệt hoặc tương đồng so với phân tử axit nucleic hoặc vùng thứ hai có thể lai đặc hiệu với phân tử axit nucleic

hoặc vùng mà bổ sung 100% với phân tử axit nucleic hoặc vùng thứ hai. Độ tương đồng theo cách khác có thể được so sánh giữa hai trình tự axit amin hoặc nucleotit lý thuyết hoặc giữa axit nucleic hoặc phân tử polypeptit và trình tự lý thuyết.

"Độ tương đồng" trình tự thực chất, là phương pháp xác định trong lĩnh vực kỹ thuật và tỷ lệ % độ tương đồng trình tự giữa hai phân tử axit nucleic hoặc polypeptit hoặc vùng có thể được tính bằng kỹ thuật đã công bố. Độ tương đồng trình tự có thể được xác định dọc chiều dài đầy đủ của polynucleotit hoặc polypeptit hoặc dọc vùng của phân tử. (Xem, ví dụ: Computational Molecular Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Hệ gen Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis của trình tự Data, Part I, Griffin, A.M., và Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; và Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. và Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991). Trong khi có nhiều phương pháp để xác định độ tương đồng giữa hai polynucleotit hoặc các polypeptit, thuật ngữ "độ tương đồng" là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (Carrillo, H. & Lipman, D., SIAM J Applied Math 48:1073 (1988)).

Độ tương đồng trình tự được so sánh dọc chiều dài đầy đủ của hai polynucleotit hoặc các polypeptit chỉ tỷ lệ % của gốc nucleotit hoặc axit amin tương đồng dọc theo chiều dài đầy đủ của phân tử. Ví dụ, nếu polypeptit A có 100 axit amin và polypeptit B có 95 axit amin, mà giống hệt với các axit amin từ 1 đến 95 của polypeptit A, sau đó polypeptit B có độ tương đồng 95% khi độ tương đồng trình tự được so sánh dọc theo chiều dài đầy đủ của polypeptit A so với chiều dài đầy đủ của polypeptit B. Theo cách khác, độ tương đồng trình tự giữa polypeptit A và polypeptit B có thể được so sánh dọc theo vùng, như vùng tương tự 20 axit amin của mỗi polypeptit. Trong trường hợp này, nếu polypeptit A và B có 20 axit amin giống hệt dọc theo vùng, độ tương đồng trình tự của vùng là 100%. Theo cách khác, độ tương đồng trình tự có thể được so sánh dọc theo chiều dài của phân tử, được so sánh với vùng phân tử khác. Theo cách khác, độ tương đồng trình tự giữa polypeptit A và polypeptit B có thể được so sánh dọc theo polypeptit có chiều dài tương tự nhưng có sự thay thế axit amin, như sự thay thế axit amin bảo toàn hoặc sự thay thế axit amin không bảo toàn. Như được nêu dưới đây, và đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các chương trình và các

phương pháp khác nhau để xác định độ tương đồng là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Mức độ tương đồng cao, như độ tương đồng 90% hoặc 95%, có thể dễ dàng được xác định mà không cần phần mềm.

Hai phân tử axit nucleic bất kỳ có trình tự nucleotit tương đồng ít nhất bằng hoặc bằng khoảng 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% hay không có thể được xác định bằng cách sử dụng thuật toán máy tính đã biết như chương trình "FASTA", sử dụng ví dụ, và các thông số mặc định như trong Pearon et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (chương trình khác bao gồm gói chương trình GCG (Devereux, J. et al. (1984) Nucleic Acids Research 12(I):387), BLASTP, BLASTN, FASTA (Altschul, S.F. et al. (1990) J. Molec. Biol. 215:403; Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, 1994, và Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48:1073). Ví dụ, chức năng BLAST của cơ sở dữ liệu cuar Trung tâm Quốc gia về Thông tin Công nghệ sinh học (National Center for Biotechnology Information) có thể được sử dụng để xác định độ tương đồng. Chương trình được thương mại hóa hoặc được công bố công cộng khác bao gồm, chương trình DNAStar "MegAlign" (Madison, WI) và chương trình "Gap" của College of Wisconsin Genetics Computer Group (UWG) (Madison WI)). Tỷ lệ % tương đồng hoặc độ tương đồng của các phân tử protein và/hoặc axit nucleic có thể được xác định, ví dụ, bằng cách so sánh thông tin trình tự bằng cách sử dụng chương trình máy tính GAP (ví dụ Needleman et al. (1970) J. Mol. Biol. 48:443, như được hiệu chỉnh bởi Smith và Waterman ((1981) Adv. Appl. Math. 2:482). Nói một cách vắn tắt, chương trình GAP xác định độ tương tự là số lượng các kí hiệu được so sánh (tức là, nucleotit hoặc axit amin), mà tương tự nhau, chia cho tổng số lượng các kí hiệu trong hai trình tự ngắn hơn. Và các thông số mặc định của chương trình GAP có thể bao gồm: (1) ma trận so sánh đơn phân (chứa giá trị bằng 1 là tương đồng và 0 là không tương đồng) và ma trận so sánh khối lượng of Gribskov et al. (1986) Nucl. Acid Res. 14:6745, như được nêu trong tài liệu của Schwartz và Dayhoff, eds., ATLAS OF PROTEIN SEQUENCE AND STRUTER, National Biomedical Research Foundation, pp. 353-358 (1979); (2) điểm phạt bằng 3,0 cho mỗi chỗ trống và bổ sung 0,10 điểm phạt cho mỗi ký tự trong mỗi chỗ trống; và (3) không điểm phạt cho các chỗ trống cuối.

Nhìn chung, để xác định tỷ lệ % độ tương đồng trình tự, so sánh trình tự sao cho thu được sự tương hợp trình tự cao nhất (xem, ví dụ: Computational Molecular

Biology, Lesk, A.M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D.W., ed., Academic Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., và Griffin, H.G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; và Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. và Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; Carrillo et al. (1988) SIAM J Applied Math 48:1073). Đối với độ tương đồng trình tự, số lượng axit amin bảo toàn được xác định bằng chương trình sử dụng thuật toán so sánh chuẩn, và có thể được sử dụng điểm phạt chỗ trống mặc định được công bố bởi nhà cung cấp. Phân tử axit nucleic gần như tương đồng thường lai đặc hiệu ở độ nghiêm ngặt vừa phải hoặc độ nghiêm ngặt cao theo chiều dài axit nucleic được quan tâm. Cũng được dự định rằng phân tử axit nucleic có chứa codon thoái hóa thay vào chỗ codon trong phân tử axit nucleic lai.

Do vậy, thuật ngữ "độ tương đồng" khi liên quan đến con số cụ thể, là sự so sánh giữa trình tự của polypeptit thứ nhất và thứ hai hoặc polynucleotit hoặc vùng của chúng và/hoặc giữa các trình tự nucleotit hoặc axit amin lý thuyết. Theo sáng chế, thuật ngữ ít nhất "độ tương đồng 90% với" chỉ% các độ tương đồng nằm trong khoảng từ 90 đến 99,99 so với trình tự axit nucleic hoặc axit amin thứ nhất của polypeptit. Độ tương đồng ở mức 90% hoặc hơn là dấu hiệu của, giả sử nhằm mục đích minh họa, chiều dài polypeptit thứ nhất và thứ hai của 100 axit amin được so sánh, không quá 10% (tức là nằm ngoài 10 đến 100) của axit amin trong polypeptit thứ nhất khác với polypeptit thứ hai. Việc so sánh độ tương tự có thể được thực hiện giữa polynucleotit thứ nhất và thứ hai. Sự khác biệt giữa trình tự thứ nhất và thứ hai có thể được hiểu là các đột biến điểm được phân bố ngẫu nhiên trên toàn bộ chiều dài của polypeptit hoặc chúng có thể tập hợp trong một hoặc nhiều vị trí khác nhau trên chiều dài đến mức được phép tối đa, ví dụ sự khác biệt 10/100 axit amin (khoảng độ tương đồng 90%). Sự khác biệt đã được xác định bởi việc thay thế, cài xen, thêm hoặc bớt gốc nucleotit hoặc axit amin. Với độ tương tự hoặc tương đồng trên mức từ 85% đến 90%, kết quả là sự độc lập của chương trình và thiết lập các thông số chỗ trống; độ tương đồng cao có thể được đánh giá một cách dễ dàng, thường bằng việc so sánh thủ công mà không sử dụng phần mềm.

Theo sáng chế, việc so sánh trình tự chỉ việc sử dụng tính tương đồng để so sánh hai hoặc hơn hai trình tự nucleotit hoặc axit amin. Thông thường, hai hoặc hơn hai trình tự mà có độ tương đồng bằng 50% hoặc cao hơn được so sánh. Bộ so sánh trình tự chỉ 2 hoặc nhiều so sánh trình tự ở các vị trí tương ứng và có thể bao gồm so sánh trình tự thu được từ ARN, như EST và ADN bổ trợ khác, được so sánh với trình tự ADN bộ gen.

Các phân tử polypeptit hoặc axit nucleic liên quan hoặc biến thể có thể được so sánh bằng phương pháp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp thường tối đa hóa độ tương hợp, và bao gồm các phương pháp, như sử dụng việc so sánh thủ công và bằng cách sử dụng nhiều chương trình so sánh hiện có (ví dụ BLASTP) và các phương pháp khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.Bằng cách so sánh trình tự của các polypeptit hoặc axit nucleic, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể nhận biết phần hoặc vị trí tương tự, bằng cách sử dụng gốc axit amin bảo toàn và tương đồng làm bộ phận dẫn. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng có thể sử dụng gốc axit amin bảo toàn hoặc nucleotit làm bộ phận dẫn để phát hiện gốc axit amin hoặc nucleotit tương ứng giữa và trong số các trình tự của người và không phải của người. Các vị trí tương ứng cũng có thể là dựa trên việc so sánh cấu trúc, ví dụ bằng cách sử dụng cách so sánh cấu trúc protein mô phỏng máy tính. Trong các trường hợp khác, vùng tương ứng có thể được xác định. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng có thể sử dụng gốc axit amin bảo toàn làm bộ phận dẫn để xác định gốc axit amin tương ứng giữa và trong số các trình tự của người và không phải của người.

Theo sáng chế, phần, vị trí "tương tự" và "tương ứng" hoặc vùng là phần, vị trí hoặc vùng mà được so sánh với nhau khi giải trình tự hai hoặc hơn hai trình tự polypeptit hoặc axit nucleic liên quan (bao gồm trình tự của phân tử, vùng của phân tử và/hoặc trình tự lý thuyết) sao cho cao nhất độ tương thích theo thứ tự thu được, bằng cách sử dụng phương pháp sắp thẳng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tối đa hóa độ tương hợp. Nói cách khác, hai vị trí tương tự (hoặc phần hoặc vùng) so sánh khi việc so sánh thích hợp nhất hai hoặc hơn hai trình tự polypeptit hoặc axit nucleic. Phần/vị trí/vùng tương tự được xác định dựa trên vị trí dọc theo trình tự axit nucleic hoặc axit amin tuyến tính khi hai hoặc hơn hai được so sánh. Phần tương tự không cần phải chia sẻ độ tương tự trình tự với nhau. Ví dụ, việc so sánh (sao

cho đối đa hóa độ tương hợp) trình tự của hai phân tử axit nucleic tương đồng, mỗi 100 nucleotit trong chiều dài, có thể thể hiện từ 70 đến 100 nucleotit là giống nhau. Các phần trong số các phân tử axit nucleic chứa một số hoặc toàn bộ 30 axit amin không giống nhau còn lại là phần tương tự không chia sẻ độ tương đồng trình tự. Theo cách khác, phần tương tự có thể chứa một tỷ lệ % độ tương đồng trình tự với nhau, như ở hoặc khoảng 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc phân đoạn của chúng. Trong một số ví dụ, phần tương tự có độ tương đồng 100%.

Theo sáng chế, "việc cải biến" chỉ việc cải biến trình tự axit amin của polypeptit hoặc trình tự của nucleotit trong phân tử axit nucleic và bao gồm bớt, cài xen, và thay thế axit amin và nucleotit, một cách tương ứng. Các phương pháp cải biến polypeptit là thông thường với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, như bằng cách sử dụng phương pháp ADN tái tổ hợp.

Theo sáng chế, "việc bớt" trong trường hợp đối với trình tự axit nucleic hoặc polypeptit, chỉ việc bớt đi một hoặc nhiều nucleotit hoặc axit amin so với trình tự, như polynucleotit hoặc polypeptit đích hoặc trình tự tự nhiên hoặc kiểu dại.

Theo sáng chế, "việc cài xen" khi chỉ trình tự axit nucleic hoặc axit amin, mô tả việc kết hợp một hoặc nhiều nucleotit hoặc axit amin bổ sung, vào trình tự đích, tự nhiên, kiểu dại hoặc trình tự liên quan khác. Như vậy, phân tử axit nucleic có chứa một hoặc nhiều đoạn cài xen so với trình tự kiểu dại, chứa một hoặc nhiều nucleotit bổ sung trong chiều dài tuyến tính của trình tự. Theo sáng chế, "việc thêm" vào trình tự axit nucleic và axit amin mô tả việc bổ sung nucleotit hoặc axit amin vào điểm cuối so với trình tự khác.

Theo sáng chế, "việc thay thế" chỉ việc thay thế một hoặc nhiều nucleotit hoặc axit amin trong trình tự axit nucleic hoặc polypeptit tự nhiên, đích, kiểu dại hoặc nucleotit hoặc axit amin khác, mà không làm thay đổi chiều dài (như được nêu dưới dạng đánh số gốc) của phân tử. Như vậy, một hoặc nhiều việc thay thế trong phân tử không làm thay đổi số lượng gốc axit amin hoặc nucleotit của phân tử. Các đột biến thay thế được so sánh với polypeptit cụ thể có thể được biểu hiện dưới dạng số lượng gốc axit amin dọc chiều dài của trình tự polypeptit. Ví dụ, polypeptit cải biến có cải biến trong axit amin ở vị trí 19 của trình tự axit amin mà thay thế Isoleuxin (Ile; I)

bằng xystein (Cys; C) có thể được biểu hiện là I19C, Ile19C, hoặc đơn giảm là C19, cho thấy axit amin được cải biến ở vị trí 19 là xystein. Trong ví dụ này, phân tử diễn ra sự thay thế có sự cải biến ở Ile 19 so với polypeptit không cải biến.

Theo sáng chế, tính chất liên kết là đặc trưng của phân tử, ví dụ polypeptit, liên quan hoặc không, và làm thế nào, nó liên kết một hoặc nhiều phần tử liên kết. Các tính chất liên kết bao gồm khả năng liên kết với (các) phần tử liên kết, ái lực liên kết với phần tử liên kết (ví dụ ái lực cao), ái lực liên kết với phần tử liên kết, độ bền liên kết với phần tử liên kết và tính đặc hiệu để liên kết với phần tử liên kết.

Theo sáng chế, ái lực mô tả độ bền của sự tương tác giữa hai hoặc hơn hai phân tử, như phần tử liên kết, thường là độ bền của tương tác phi cộng hóa trị giữa hai phần tử liên kết. Ái lực của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với epitop kháng nguyên xác định được độ bền của tương tác phi cộng hóa trị giữa vị trí kết hợp kháng thể và epitop. Nếu tương tác kháng thể-kháng nguyên có ái lực thấp, thì phân tử có xu hướng phân tách nhanh, trong khi tương tác kháng thể-liên kết kháng nguyên có ái lực cao thì phân tử sẽ giữ được liên kết thời gian lâu hơn. Các phương pháp tính ái lực là đã biết, như các phương pháp xác định các hằng số kết hợp/phân tách. Ái lực có thể được ước tính theo kinh nghiệm hoặc ái lực có thể được xác định bằng cách so sánh, ví dụ bằng cách so sánh ái lực của một kháng thể và kháng thể khác với kháng nguyên cụ thể.

Theo sáng chế, ái lực kháng thể chỉ độ bền của nhiều tương tác giữa kháng thể đa trị và kháng nguyên cùng nguồn gốc của nó, như kháng thể chứa nhiều vị trí liên kết liên quan đến kháng nguyên với epitop lặp lại hoặc dãy epitop. Kháng thể ái lực cao có độ bền tương tác cao hơn so với kháng thể ái lực thấp.

Theo sáng chế, "liên kết" chỉ sự tham gia của phân tử bằng sự tương tác hấp dẫn với phân tử khác, dẫn đến sự kết hợp ổn định trong đó hai phân tử có trạng thái gần nhau nhau. Liên kết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, liên kết phi cộng hóa trị, liên kết cộng hóa trị (như liên kết cộng hóa trị thuận nghịch và bất thuận nghịch), và bao gồm sự tương tác giữa phân tử như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các protein, axit nucleic, hyđrat cacbon, lipit, và phân tử nhỏ, như hợp chất hóa học bao gồm thuốc. Ví dụ về liên kết là sự tương tác kháng thể-kháng nguyên và sự tương tác thụ thể-phối tử. Khi kháng thể "liên kết" với kháng nguyên cụ thể, thì việc liên kết chỉ sự nhận biết đặc

hiệu với kháng nguyên bởi kháng thể, qua sự tương tác kháng thể cùng nguồn gốc-kháng nguyên, tại vị trí kết hợp kháng thể. Liên kết cũng có thể bao gồm sự kết hợp của nhiều chuỗi polypeptit, như chuỗi kháng thể tương tác qua liên kết đisulfua.

Theo sáng chế, "ái lực bảo toàn" chỉ sự kết hợp bảo toàn (Ka) được sử dụng để xác định ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên. Ái lực bảo toàn cao hơn ái lực lớn hơn của kháng thể đối với kháng nguyên. Các hằng số ái lực được biểu hiện bằng đơn vị mol nghịch đảo (tức là M^{-1}) và có thể tính được theo tỷ lệ bảo toàn của phản ứng kết hợp-phân tách khi được đo được bằng phương pháp động học chuẩn của phản ứng kháng thể (ví dụ, thử nghiệm miễn dịch, cộng hưởng plasmon bề mặt, hoặc thử nghiệm tương tác động học khác đã biết trong lĩnh vực).

Theo sáng chế, thuật ngữ "giống nhau" khi được sử dụng trong ái lực liên kết kháng thể, nghĩa là kết hợp bảo toàn (Ka) là trong khoảng 1 đến 100 lần hoặc 1 đến 10 lần của kháng thể đối chứng (ái lực nhiều gấp từ 1 đến 100 lần hoặc ái lực ít hơn từ 1 đến 100 lần, hoặc giá trị hoặc khoảng bằng số hoặc giá trị trong các khoảng này, so với than kháng thể đối chứng).

Theo sáng chế, "hầu như giống" khi được sử dụng trong kết hợp bảo toàn (Ka), nghĩa là kết hợp bảo toàn nằm trong kết hợp bảo toàn nhiều từ khoảng 5 đến 5000 lần hoặc ít hơn, Ka, của kháng thể đối chứng (nhiều hơn từ 5 đến 5000 lần hoặc ít hơn từ 5 đến 5000 lần kháng thể đối chứng). Ái lực liên kết của kháng thể cũng có thể được biểu hiện bằng hằng số phân ly, hoặc Kd. Hằng số phân ly là giá trị nghịch đảo của kết hợp bảo toàn, Kd = 1/Ka.

Theo sáng chế, cụm từ "có tính đặc hiệu liên kết giống nhau" khi được sử dụng để mô tả kháng thể đối chứng với kháng thể khác, nghĩa là kháng thể liên kết đặc hiệu (liên kết đặc hiệu miễn dịch hoặc liên kết đặc hiệu với virut) với toàn bộ hoặc một phần của epitop kháng nguyên cùng loại như kháng thể đối chứng. Như vậy, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có tính đặc hiệu liên kết giống nhau như kháng thể được biểu thị là liên kết đặc hiệu 58c5 với toàn bộ hoặc một phần của epitop giống nhau như kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được biểu thị là 58c5. Epitop có thể là trong protein được phân lập, hoặc trong protein của virut. Khả năng của hai kháng thể trong việc liên kết với epitop giống nhau có thể được xác định bằng thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực như, thử

nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt và thử nghiệm cạnh tranh kháng thể. Thông thường, kháng thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống nhau có thể cạnh tranh liên kết với epitop, mà có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm cạnh tranh liên kết *in vitro* (ví dụ, ELISA cạnh tranh), sử dụng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực. Thông thường, kháng thể thứ nhất liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống nhau là kháng thể thứ hai có thể cạnh tranh để liên kết với epitop với tỷ lệ % cạnh tranh bằng khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, trong đó tỷ lệ % cạnh tranh được xác định khả năng của kháng thể thứ hai chiếm chỗ liên kết với kháng thể thứ nhất với epitop. Trong thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, kháng nguyên được ủ với sự có mặt của dung dịch pha loãng giới hạn được định trước của kháng thể được đánh dấu (ví dụ, nồng độ bão hòa từ 50% đến 70%), và dung dịch pha loãng theo loạt của kháng thể canh tranh không đánh dấu. Việc cạnh tranh được xác định bằng xác định sự liên kết của kháng thể được đánh dấu với kháng nguyên để giảm sự liên kết trong điều kiện có mặt kháng thể canh tranh. Các thử nghiệm khác, bao gồm kỹ thuật đánh dấu và các phương pháp phát hiện khác bao gồm, ví dụ, phát hiện bằng chất phóng xạ, chất phát huỳnh quang, enzym và đo nhiệt lượng là các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Khả năng liên kết của kháng thể thứ nhất với epitop giống nhau như kháng thể thứ hai cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm trung hoà virut bằng cách sử dụng đột biến chống lại kháng thể đơn dòng (Monoclonal Antibody-Resistant Mutations- MARM). Ví dụ, trong đó kháng thể thứ nhất kháng RSV trung hòa RSV kiểu dại nhưng không có tác dụng với RSV đột biến, kháng thể thứ hai trung hòa RSV kiểu dại nhưng có tác dụng với RSV đột biến thường liên kết epitop giống nhau trên RSV như kháng thể thứ nhất. Trong đó kháng thể thứ nhất kháng RSV trung hòa RSV kiểu dại nhưng không có tác dụng với RSV đột biến, kháng thể thứ hai trung hòa RSV kiểu dại và RSV đột biến thường không liên kết epitop giống nhau trên RSV như kháng thể thứ nhất.

Theo sáng chế, "đột biến kháng kháng thể đơn dòng" (MARM) còn được gọi là "đột biến trốn thoát kháng thể đơn dòng" là virut hợp bào hô hấp đột biến (RSV) biểu hiện tính kháng tăng với sự trung hoà bởi kháng thể đơn dòng trung hòa virut RSV kiểu dại. MARM được tạo ra bằng cách nuôi cấy RSV kiểu dại trong điều kiện có mặt kháng thể đơn dòng trong quá trình sao chép virut trong điều kiện có mặt kháng thể sao cho sau các vòng sao chép liên tục của virut, nồng độ kháng thể tăng cần để tạo ra

tác dụng trung hoà virut. Tác dụng gây bệnh tế bào (CPE) chỉ quan sát được khi nồng độ kháng thể tăng cho đến khi tạo thành virut đột biến mà không có hiệu quả trung hòa bởi kháng thể lâu hơn. Nếu nhiều vòng sao chép hơn cần để xuất hiện MARM trong điều kiện có mặt kháng thể thứ nhất so với kháng thể thứ hai, một vòng sao chép có thể kết luận rằng kháng thể thứ nhất liên kết với epitop khác với epitop mà kháng thể thứ hai liên kết. Nếu kháng thể thứ nhất có thể trung hòa MARM được tạo ra chống lại kháng thể thứ hai, có thể kết luận rằng kháng thể liên kết đặc hiệu hoặc tương tác với epitop khác nhau. Các MARM có thể lập bản đồ cụ thể hơn với epitop liên kết kháng nguyên của kháng thể so với thử nghiệm liên kết cạnh tranh, sao cho một kháng thể có thể cạnh tranh đôi với kháng thể khác để liên kết với kháng nguyên, nhưng vẫn có thể trung hòa MARM của chất cạnh tranh của nó.

Theo sáng chế, EC_{50} chỉ nồng độ hữu hiệu mà tại đó kháng thể có thể ức chế sự nhiễm virut 50% trong thử nghiệm trung hoà *in vitro*, như, thử nghiệm làm giảm mảng virut như được nêu theo sáng chế (ví dụ, thử nghiệm làm giảm mảng bằng cách sử dụng tế bào chủ Vero hoặc tế bào chủ khác để lây nhiễm) hoặc thử nghiệm trung hoà virut khác đã biết trong lĩnh vực. Thông thường, sự trung hoà virut là virut có EC_{50} bằng 2nM hoặc ít hơn để ức chế virut trong thử nghiệm trung hoà *in vitro*, như thử nghiệm làm giảm mảng virut.

Theo sáng chế, "phần tử liên kết" chỉ phân tử (như polypeptit, lipit, glycolipit, phân tử axit nucleic, hyđrat cacbon hoặc phân tử khác), với tương tác đặc hiệu phân tử khác, ví dụ, qua tương tác cộng hóa trị hoặc phi cộng hóa trị, như sự tương tác của kháng thể với kháng nguyên cùng nguồn gốc. Phần tử liên kết có thể có trong tự nhiên hoặc được tạo ra bằng cách tổng hợp. Trong một số ví dụ, các polypeptit biến thể mong muốn được chọn bằng cách sử dụng một hoặc nhiều phần tử liên kết, ví dụ, bằng cách sử dụng các phương pháp *in vitro* hoặc *in vivo*. Ví dụ về các phương pháp *in vitro* bao gồm bước chọn lọc bằng cách sử dụng phần tử liên kết được liên hợp với giá thể rắn, như hạt, đĩa phẳng, cột, nền hoặc giá thể rắn khác; hoặc phần tử liên kết được liên hợp với phân tử chọn lọc khác, như phân tử biotin, sau đó được chọn lọc bằng cách cộng hợp phân tử có tính chọn lọc khác với giá thể rắn. Thông thường, các phương pháp *in vitro* bao gồm bước rửa để loại bỏ các polypeptit không liên kết, sau đó là rửa giải polypeptit biến thể được chọn. Quy trình này có thể được lặp lại một hoặc nhiều

lần bằng các quy trình lặp lại để chọn lọc các polypeptit biến thể từ các polypeptit được chọn.

Theo sáng chế, liên kết đisulfua (còn được gọi là liên kết S-S hoặc cầu nối đisulfua) là liên kết đơn cộng hóa trị thu được từ việc bắt cặp nhóm thiol. Liên kết đisulfua trong các protein được tạo ra giữa nhóm thiol của gốc xystein, và sự tương tác ổn định giữa miền polypeptit, như miền kháng thể.

Theo sáng chế, "ghép cặp" hoặc "được liên hợp" nghĩa được gắn vào qua sự tương tác cộng hóa trị hoặc phi cộng hóa trị.

Theo sáng chế, cụm từ "được liên hợp với kháng thể" hoặc "được liên kết với kháng thể" hoặc các biến thể về mặt ngữ pháp của chúng, khi chỉ việc gắn một gốc với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, như gốc chẩn đoán hoặc trị liệu, nghĩa là gốc được gắn vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bằng cách bất kỳ đã biết nghĩa để liên kết peptit, như, bằng cách tạo ra protein dung hợp bằng cách tái tổ hợp biến đổi sau dịch mã theo cách hóa học. Việc tiếp hợp sử dụng chất tạo liên kết bất kỳ trong số nhiều chất tạo liên kết để có tác dụng liên hợp, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit hoặc phần tử liên kết hợp chất hoặc chất tạo liên kết ngang hóa học.

Theo sáng chế, "sự biểu lộ ở thể thực khuẩn" chỉ biểu hiện của các polypeptit trên bề mặt của thể thực khuẩn hình sợi.

Theo sáng chế, "tế bào tương thích với sự biểu lộ ở thể thực khuẩn" hoặc "tế bào chủ tương thích với sự biểu lộ ở thể thực khuẩn" là tế bào chủ, thường là tế bào chủ vi khuẩn, mà có thể bị nhiễm thể thực khuẩn và vì thế có thể hỗ trợ việc sản xuất các protein dung hợp biểu lộ ở thể thực khuẩn chứa các polypeptit, ví dụ các polypeptit biến thể và vì thế có thể được sử dụng để sự biểu lộ ở thể thực khuẩn. Ví dụ về các tế bào tương thích với sự biểu lộ ở thể thực khuẩn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tế bào xanh da trời XL1.

Theo sáng chế, "phân tích trọng lượng" chỉ quy trình chọn lọc dựa trên ái lực để phân lập thể thực khuẩn biểu lộ phân tử với tính đặc hiệu với phần tử liên kết, ví dụ, phân tử bắt giữ (ví dụ kháng nguyên) hoặc trình tự axit amin hoặc nucleotit hoặc epitop, vùng, phần hoặc vị trí theo bản mô tả.

Theo sáng chế, "protein biểu lộ" hoặc "protein biểu lộ gói di truyền" nghĩa là polypeptit gói di truyền để biểu lộ polypeptit trên gói di truyền, sao cho khi protein biểu lộ được dung hợp với (ví dụ được bao gồm là một phần của protein dung hợp với) polypeptit được quan tâm (ví dụ polypeptit để mà giảm sự biểu hiện là điều mong muốn), polypeptit được biểu lộ trên bề mặt ngoài của gói di truyền. Protein biểu lộ thường có mặt trên hoặc trong bề mặt ngoài hoặc bên ngoài ngăn cách với gói di truyền (ví dụ màng, thành tế bào, lớp vỏ hoặc bề mặt ngoài hoặc phần ngăn cách khác) của gói di truyền, ví dụ gói di truyền virut, như thể thực khuẩn, sao cho khi dung hợp với polypeptit được quan tâm, polypeptit được biểu lộ trên gói di truyền.

Theo sáng chế, protein vỏ là protein biểu lộ, ít nhất một phần có mặt trên bề mặt ngoài của gói di truyền, sao cho khi nó được dung hợp với polypeptit được quan tâm, polypeptit được biểu lộ trên bề mặt ngoài của gói di truyền. Thông thường, các protein vỏ là các protein vỏ của virut, như các protein vỏ của thể thực khuẩn. Protein vỏ của virut, như protein vỏ của thể thực khuẩn liên quan đến mảnh virut trong quá trình lắp ráp trong tế bào chủ. Trong một số ví dụ, các protein vỏ được sử dụng ở đây để biểu lộ các polypeptit trên gói di truyền; các protein vỏ được biểu hiện một phần của các protein dung hợp, mà có chứa trình tự axit amin của protein vỏ và trình tự axit amin của polypeptit được biểu lộ. Protein vỏ có thể là protein vỏ chiều dài đầy đủ hoặc phần bất kỳ của chúng có khả năng biểu lộ polypeptit trên bề mặt của gói di truyền.

Ví dụ về các protein vỏ là các protein vỏ của thể thực khuẩn, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, (i) các protein vỏ nhỏ của thể thực khuẩn hình sợi, như protein gen III (gIIIp, cp3), và (ii) các protein vỏ chính (là loại có mặt trong lớp vỏ virut với 10 bản sao hoặc hơn, ví dụ, 10, 100 hoặc 1000 bản sao) của thể thực khuẩn hình sợi như protein gen VIII (gVIIIp, cp8); việc dung hợp với các protein vỏ của thể thực khuẩn khác như protein gen VI, protein gen VII, hoặc protein gen IX (xem, ví dụ WO 00/71694); và phần (ví dụ miền hoặc mảnh) của các protein này, như, nhưng không chỉ giới hạn ở miền mà được kết hợp ổn định trong mảnh thể thực khuẩn, ví dụ như miền mỏ neo của gIIIp, hoặc gVIIIp. Ngoài ra, các đột biến của gVIIIp có thể được sử dụng mà để tối ưu hóa để biểu hiện peptit lớn, như các đột biến có các tính chất biểu lộ bề mặt tăng, như đột biến gVIIp (xem, ví dụ, Sidhu et al. (2000) J. Mol. Biol. 296:487-495).

Theo sáng chế, "bệnh hoặc rối loạn" chỉ tình trạng bệnh ở sinh vật thu được từ các nguyên nhân hoặc điều kiện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tình trạng bệnh do nhiễm khuẩn, tình trạng bệnh di truyền, và đặc trưng bởi triệu chứng có thể nhận biết được. Các bệnh và các rối loạn được quan tâm ở đây là các bệnh liên quan đến bệnh nhiễm RSV hoặc các bệnh tăng nguy cơ nhiễm RSV.

Theo sáng chế, "nhiễm khuẩn" và "nhiễm RSV" chỉ tất cả các giai đoạn của chu trình sống RSV trong tế bào chủ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở sự xâm lấn bởi và sao chép RSV trong tế bào hoặc mô cơ thể), cũng như tình trạng bệnh học do sự xâm lấn và sao chép của RSV. Sự xâm lấn bởi và nhân bản của RSV bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bước sau: nối phần RSV với tế bào, dung hợp virut với màng tế bào, đưa thông tin di truyền của virut vào tế bào, biểu hiện các protein RSV, sản xuất các RSV mới và giải phóng phần RSV từ tế bào. Bệnh nhiễm RSV có thể là bệnh nhiễm RSV ở đường hô hấp trên (URI), bệnh nhiễm RSV ở đường hô hấp dưới (LRI), hoặc hỗn hợp của chúng. Trong một số ví dụ, tình trạng bệnh thu được do sự xâm lấn bởi và sao chép của RSV gây nên bệnh RSV cấp tính.

Theo sáng chế, "bệnh RSV cấp tính" chỉ bệnh có ý nghĩa lâm sàng trong phổi hoặc đường hô hấp dưới kết quả là gây nhiễm RSV, mà có thể biểu lộ bệnh viêm phổi và/hoặc bệnh viêm cuống phổi, trong đó các triệu chứng này có thể bao gồm, ví dụ, giảm oxy huyết, ngưng thở, suy kiệt phổi, thở nhanh, thở khò khè, và chứng xanh tím. Bệnh RSV cấp tính khiến cho đối tượng bị nhiễm cần phải can thiệp y tế, như nhập viện, sử dụng oxy, luồn ống khí quản và/hoặc lọc máu bằng oxy.

Theo sáng chế, "đang điều trị" cho đối tượng có bệnh hoặc tình trạng bệnh nghĩa là các triệu chứng của đối tượng là làm thuyên giảm một phần hoặc toàn bộ, hoặc giữ lại sự cân bằng sau khi điều trị. Do đó điều trị gồm phòng ngừa, trị liệu và/hoặc chữa trị. Phương pháp phòng bệnh chỉ việc ngăn ngừa bệnh tiềm năng và/hoặc ngăn ngừa sự xấu đi của triệu chứng hoặc sự tiến triển bệnh. Việc điều trị cũng gồm việc sử dụng dược phẩm của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bất kỳ đã nêu hoặc hợp phần theo sáng chế.

Theo sáng chế, “ngăn ngừa” hoặc phòng ngừa, và là các dạng có ý nghĩa tương đương, chỉ các phương pháp trong đó nguy cơ phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh được loại bỏ.

Theo sáng chế, "chất có tác dụng dược lý" bao gồm chất trị liệu hoặc chất có hoạt tính sinh học bất kỳ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, thuốc tê, chất gây co mạch, chất phân tán, thuốc trị liệu thông thường, bao gồm thuốc phân tử nhỏ và các protein trị liệu.

Theo sáng chế, "tác dụng trị liệu" nghĩa là tác dụng thu được từ việc điều trị cho đối tượng mà gây biến đổi, thường là cả thiện hoặc làm tốt hơn triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh hoặc chữa trị bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo sáng chế, "lượng hữu hiệu để trị liệu" hoặc "liều lượng hữu hiệu để trị liệu" chỉ lượng của chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc hợp phần chứa hợp chất mà ít nhất là đủ để tạo ra tác dụng trị liệu sau khi dùng cho. Do đó, là lượng cần để ngăn ngừa, chữa trị, làm giảm, làm ngừng hoặc làm ngừng một phần triệu chứng bệnh hoặc rối loạn.

Theo sáng chế, "hiệu quả trị liệu" chỉ khả năng của chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc hợp phần chứa hợp chất để tạo ra tác dụng trị liệu trong đối tượng mà được cấp chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc hợp phần chứa hợp chất.

Theo sáng chế, "lượng hữu hiệu để phòng bệnh" hoặc "liều lượng để phòng bệnh hữu hiệu" chỉ lượng chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc hợp phần chứa hợp chất mà khi được dùng cho đối tượng, sẽ có có tác dụng phòng bệnh, ví dụ, ngăn ngừa hoặc làm trễ sự khởi phát, hoặc tái phát, của bệnh hoặc triệu chứng, làm giảm khả năng khởi phát, hoặc tái phát của bệnh hoặc triệu chứng, hoặc làm giảm tỷ lệ nhiễm virut. Tác dụng phòng bệnh đầy đủ không nhất thiết có được bằng việc sử dụng một liều lượng, và có thể chỉ có được sau khi sử dụng một loạt liều lượng. Như vậy, lượng hữu hiệu để phòng bệnh có thể được sử dụng trong một hoặc nhiều lần dùng.

Theo sáng chế, thuật ngữ "trị liệu miễn dịch" hoặc "việc trị liệu miễn dịch" kết hợp với kháng thể chỉ việc dùng để phòng bệnh cũng như trị liệu. Như vậy, kháng thể trị liệu được đề xuất có thể được sử dụng cho cho đối tượng có nguy cơ nhiễm virut (ví dụ bệnh nhiễm RSV) để giảm khả năng phát bệnh và/hoặc sự nghiêm trọng của bệnh, hoặc được cấp vào đối tượng có bằng chứng sự nhiễm virut hoạt động (ví dụ bệnh nhiễm RSV).

Theo sáng chế, làm giảm triệu chứng của bệnh cụ thể hoặc rối loạn bằng cách điều trị, như bằng cách sử dụng dược phẩm hoặc trị liệu khác, chỉ việc làm giảm, vĩnh

viễn hoặc nhất thời, kéo dài hoặc ngắn ngủi, của triệu chứng mà có thể là do hoặc liên quan đến việc sử dụng hợp phần hoặc trị liệu.

Theo sáng chế, thuật ngữ lượng "có tác dụng chẩn đoán" chỉ lượng chất, hợp chất, nguyên liệu, hoặc hợp phần chứa hợp chất có khả năng phát hiện mà ít nhất đủ để phát hiện hợp chất sau khi được dùng cho đối tượng. Nói chung, lượng có tác dụng chẩn đoán của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, như kháng thể được đánh dấu có khả năng phát hiện hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà có thể được phát hiện bằng chất thứ hai, được cấp vào đối tượng để phát hiện là lượng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là đủ để có thể phát hiện vị trí có Kháng nguyên RSV mà kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là đặc hiệu. Khi sử dụng kháng thể theo sáng chế để phát hiện *in vivo* kháng nguyên, kháng thể được đánh dấu có khả năng phát hiện hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cấp trong một liều lượng mà có tác dụng chẩn đoán.

Theo sáng chế, gốc đánh dấu hoặc phát hiện là chất đánh dấu phát hiện được (ví dụ phân tử phát huỳnh quang, phân tử phát quang hóa học, phân tử phát quang sinh học, chất cản quang (ví dụ, kim loại), nuclit phóng xạ, nhóm mang màu, peptit có khả năng phát hiện, hoặc enzym xúc tác sự tạo thành sản phẩm có khả năng phát hiện) mà có thể được gắn hoặc liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với phân tử (ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế) hoặc được liên quan và có thể được phát hiện *in vivo* và/hoặc *in vitro*. Phương pháp phát hiện có thể là phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm các phương pháp phát hiện *in vivo* và/hoặc *in vitro* đã biết (ví dụ, ghi lại hình ảnh bằng việc đánh giá bằng mắt, quang phổ cộng hưởng từ (cộng hưởng từ MR), tín hiệu siêu âm, quét bằng quang phổ tia X, tia gama (ví dụ chụp pozitron cắt lớp (positron emission tomography-PET), chụp hình cắt lớp máy tính bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomographgy-SPECT)), sự phát huỳnh quang quang phổ hoặc mức độ hấp thu). Việc phát hiện gián tiếp chỉ việc xác định hiện tượng vật lý, như phát xạ hoặc hấp thu năng lượng hoặc hạt, của nguyên tử, phân tử hoặc hợp phần liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với gốc có thể phát hiện (ví dụ, phát hiện kháng thể được đánh dấu bậc hai hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết với kháng thể sơ cấp (ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế).

Theo sáng chế, thuật ngữ "đối tượng" động vật, bao gồm động vật có vú, như người.

Theo sáng chế, bệnh nhân chỉ đối tượng là người.

Theo sáng chế, động vật bao gồm động vật bất kỳ, như, nhưng không chỉ giới hạn ở bộ linh trưởng bao gồm người, khỉ đột và khỉ; loài gặm nhấm, như chuột nhắt và chuột cống; gia cầm, như gà; động vật nhai lại, như dê, bò, nai, cừu; gia súc, như lợn và động vật khác. Động vật không phải người ngoại trừ người như các động vật được bao gồm. Các polypeptit theo sáng chế là từ nguồn động vật, thực vật, sinh vật nhân sơ và nấm. Hầu hết các polypeptit có nguồn gốc từ động vật, bao gồm nguồn gốc từ động vật có vú.

Theo sáng chế, "lớn tuổi," chỉ đối tượng, do tuổi tác mà có đáp ứng miễn dịch giảm và có đáp ứng giảm khi dùng vacxin. Thông thường, đối tượng lớn tuổi là đối tượng là người khoảng 65 tuổi hoặc già hơn, cụ thể hơn là 70 tuổi và già hơn.

Theo sáng chế, "trẻ sơ sinh" chỉ người ít hơn hoặc bằng khoảng 24 tháng (ví dụ ít hơn hoặc bằng khoảng 16 tháng, ít hơn hoặc bằng khoảng 12 tháng, ít hơn hoặc bằng khoảng 6 tháng, ít hơn hoặc bằng khoảng 3 tháng, ít hơn hoặc bằng khoảng 2 tháng, hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng 1 tháng tuổi). Thông thường, trẻ sơ sinh được sinh ở tuần thứ 38 tuần của thai kỳ.

Theo sáng chế, "trẻ sinh non" chỉ trẻ được sinh ít hơn hoặc bằng khoảng 40 tuần thai, thông thường, ít hơn hoặc bằng khoảng 38 tuần thai.

Theo sáng chế, “dạng liều đơn vị” chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp cho đối tượng người và động vật và được đóng gói riêng biệt bằng cách phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Theo sáng chế, “chế phẩm liều lượng đơn” chỉ chế phẩm để dùng trực tiếp.

Theo sáng chế, “vật phẩm được sản xuất” chỉ sản phẩm được tạo ra và được bán. Như được sử dụng theo sáng chế, thuật ngữ này được dự định để bao gồm hợp phần bất kỳ trong số các hợp phần theo sáng chế được chứa trong vật phẩm được đóng gói.

Theo sáng chế, “lỏng” chỉ hợp phần bất kỳ mà có thể chảy. Vì thế, các chất lỏng bao gồm hợp phần mà là dưới dạng bán rắn, thuốc nhão, dung dịch, hỗn hợp nước, gel, nước thơm, kem bôi và hợp phần khác.

Theo sáng chế, polypeptit hoặc protein được phân lập hoặc được tinh chế (ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được phân lập) hoặc phần có hoạt tính sinh học của chúng (ví dụ, mảnh liên kết kháng nguyên được phân lập) là về cơ bản không chứa nguyên liệu tế bào hoặc các protein bị tạp nhiễm khác từ tế bào hoặc mô mà từ đó thu được protein, hoặc về cơ bản không chứa các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác khi được tổng hợp hóa học. Chế phẩm được xác định là về cơ bản không chứa nếu chúng không chứa các tạp chất dễ dàng phát hiện khi được xác định bằng các phương pháp phân tích chuẩn, như sắc ký lớp mỏng (TLC), điện di trên gel và sắc ký lỏng tính năng cao (HPLC), được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để đánh giá độ tinh khiết, hoặc độ tinh khiết thích hợp sao cho bước tinh chế tiếp theo không xác định được sau khi biến đổi các tính chất vật lý và hóa học, như hoạt tính enzym và sinh học, của chất. Các phương pháp tinh chế hợp chất để tạo ra hợp chất về cơ bản là tinh khiết về mặt hóa học là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tuy nhiên hợp chất tinh khiết về mặt hóa học có thể là hỗn hợp của đồng phân lập thể. Trong các trường hợp này, bước tinh chế thêm có thể tăng hoạt tính đặc thù của hợp chất. Theo sáng chế, "phần chiết từ tế bào" hoặc "sản phẩm phân giải" chỉ chế phẩm hoặc phần cất được tạo ra từ tế bào được phân giải hoặc bị đứt vỡ.

Theo sáng chế, phân tử axit nucleic được phân lập là phân tử được tách ra khỏi phân tử axit nucleic khác là có mặt trong nguồn tự nhiên của phân tử axit nucleic. Phân tử axit nucleic "được phân lập", như phân tử ADN bổ trợ, có thể là về cơ bản không chứa nguyên liệu tế bào khác, hoặc môi trường nuôi cấy khi được sản xuất bởi kỹ thuật tái tổ hợp, hoặc về cơ bản không chứa các tiền chất hóa học hoặc các hóa chất khác khi được tổng hợp hóa học. Ví dụ về phân tử axit nucleic được phân lập theo sáng chế bao gồm phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa cho kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên đã nêu.

Theo sáng chế, "đối chứng" chỉ mẫu mà là về cơ bản là giống hệt với mẫu thử nghiệm, loại trừ rằng nó không được xử lý bằng thông số thử nghiệm, hoặc, nếu nó là mẫu huyết tương, nó có thể là từ người tình nguyện bình thường không bị nhiễm tình trạng bệnh được quan tâm. Mẫu đối chứng cũng mẫu đối chứng khác.

Theo sáng chế, "hợp phần" chỉ hỗn hợp bất kỳ. Nó có thể là dung dịch, hỗn dịch, lỏng, bột, thuốc nhão, nước, không phải nước hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo sáng chế, "hỗn hợp" chỉ sự kết hợp bất kỳ giữa hoặc trong số hai hoặc hơn hai loại. Sự kết hợp có thể là hai hoặc hơn hai loại riêng biệt, như hai hợp phần hoặc hai nhóm, có thể là hỗn hợp của chúng, như một hỗn hợp của hai hoặc hơn hai loại, hoặc dạng biến đổi của chúng. Các yếu tố của hỗn hợp thường có liên quan hoặc quan hệ về mặt chức năng.

Theo sáng chế, trị liệu kết hợp chỉ việc sử dụng hai hoặc hơn hai phương pháp trị liệu khác nhau, như hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV khác nhau và/hoặc kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các chất trị liệu khác nhau có thể được cung cấp và được cấp riêng biệt, theo thứ tự, gián đoạn, hoặc có thể được cung cấp dưới dạng một hợp phần.

Theo sáng chế, kit là hỗn hợp được đóng gói tùy ý bao gồm các yếu tố khác, như chất phản ứng bổ sung và các hướng dẫn sử dụng hỗn hợp hoặc các yếu tố của chúng, nhằm mục đích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự hoạt hóa, việc dùng, chẩn đoán, và đánh giá hoạt tính sinh học hoặc tính chất.

Theo sáng chế, dạng số ít "một", "này" bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có chỉ định theo cách khác. Như vậy, ví dụ, khi nói đến polypeptit, gồm "miền globulin miễn dịch" bao gồm các polypeptit với một hoặc nhiều miền globulin miễn dịch.

Theo sáng chế, thuật ngữ "hoặc" được sử dụng với nghĩa "và/hoặc" trừ khi được chỉ định theo cách khác hoặc các cách không loại trừ lẫn nhau.

Theo sáng chế, các khoảng và lượng có thể được biểu hiện là "khoảng" giá trị hoặc khoảng cụ thể. Khoảng cũng bao gồm lượng chính xác. Do đó "khoảng 5 axit amin" nghĩa là "khoảng 5 axit amin" và cả "5 axit amin".

Theo sáng chế, "tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc hoàn cảnh được mô tả được xảy ra hoặc không xảy ra sau đó và việc mô tả này bao gồm ví dụ trong đó sự kiện hoặc hoàn cảnh xảy ra và ví dụ là nó không xảy ra. Ví dụ, phần biến thể tùy ý nghĩa là phần là biến đổi hoặc hoặc biến đổi.

Theo sáng chế, các chữ viết tắt chỉ nhóm bảo vệ, axit amin và hợp chất khác, trừ khi được chỉ dẫn theo cách khác, phù hợp với việc sử dụng thông thường của chúng, được nhận biết bởi các chữ viết tắt, hoặc Danh pháp sinh hóa được chấp nhận bởi IUPAC-IUB (xem, Biochem. (1972) 11(9):1726-1732).

B. TỔNG QUAN

Sáng chế đề cập đến kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng liên kết và trung hòa virut hợp bào hô hấp. Kháng thể kháng RSV theo sáng chế là kháng thể trung hoà nhận biết một hoặc nhiều epitop trên bề mặt của RSV. Cụ thể, kháng thể theo sáng chế liên kết với protein dung hợp (F) RSV. Kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị phòng ngừa. Kháng thể theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để trị liệu.

Ví dụ, kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc xâm lấn của bệnh gây ra bởi yếu tố gây bệnh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tác dụng ức chế sự lây truyền virut giữa các đối tượng, tác dụng ức chế sự thiết lập của sự nhiễm virut trong vật chủ, và giảm tải lượng virut trong đối tượng. Kháng thể cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị, và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV hoặc làm giảm khoảng thời gian xuất hiện bệnh nhiễm RSV. Do đó, việc điều trị cho bệnh nhân bằng kháng thể theo sáng chế có thể giảm tỷ lệ tử vong và/hoặc tử vong liên quan đến bệnh nhiễm RSV.

Thời gian lưu RSV có liên quan đến sự sản xuất các đột biến trốn thoát không thể được trung hòa bởi kháng thể. Như vậy, các thử thách chính để phát triển kháng thể kháng virut trị liệu là tạo ra hoặc xác định kháng thể có epitop trung hoà mà là 1) được bảo toàn khi lai chéo các chủng hoặc typ huyết thanh khác nhau và 2) khó để tiến triển của virut để tạo ra sự đề phòng với các đột biến trốn thoát. Kháng thể theo sáng chế liên kết với nhóm phụ và chủng RSV khác nhau. Kháng thể theo sáng chế cũng biểu hiện hoạt tính trung hoà virut được cải thiện o với kháng thể hiện có trong tình trạng kỹ thuật. Kháng thể theo sáng chế trung hòa hiệu quả virut qua các vòng sao chép liên tục, trong đó RSV thường tạo ra các đột biến trốn thoát để kháng lại sự trung hoà. Khả năng giới hạn sự tạo thành MARM nghĩa là kháng thể theo sáng chế liên kết với epitop mà ít mẫn cảm với các dạng khác nhau dưới dạng các đột biến trốn thoát được tạo thành. Do vậy, epitop này khác với epitop của kháng thể kháng RSV đã biết khác. Như vậy, kháng thể kháng RSV được đề xuất, ngoài tác dụng để điều trị trị liệu dự phòng, cũng hữu ích để điều trị bệnh nhiễm RSV. Hiện nay, chưa có kháng thể trị liệu kháng bệnh nhiễm RSV được chấp nhận. Do vậy, kháng thể theo sáng chế là đặc biệt là quan trọng để điều trị bệnh nhiễm RSV trong số các bệnh nhân lớn tuổi, ví dụ các bệnh nhân trong nhóm hoặc nhà dành cho người nghỉ hưu, trong đó gần với nguy cơ cao trong

việc lan truyền virut ở các bệnh nhân. Việc điều trị bằng kháng thể theo sáng chế cũng được quan tâm trong các trường hợp không tuân thủ chế độ liều lượng tăng nguy cơ với khả năng kháng thuốc của virut, do sự không tuân thủ trong phòng ngừa việc điều trị RSV bằng palivizumab dẫn tới tăng tính kháng virut (xem, ví dụ Adams et al., (2010) Clin Infect Dis. 51(2):185-188).

Nói chung, kháng thể kháng RSV theo sáng chế liên kết với protein F của RSV bằng ái lực cao. So với kháng thể kháng RSV được phê chuẩn hiện nay (ví dụ palivizumab; Synagis), kháng thể kháng RSV ái lực cao theo sáng chế cho phép ít phải dùng thường xuyên hơn để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV, để ngăn ngừa, điều trị, và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV, hoặc để làm giảm khoảng thời gian mắc bệnh nhiễm RSV. Như vậy, kháng thể kháng RSV theo sáng chế là hữu ích để làm kháng thể trị liệu, tức là để điều trị bệnh nhiễm RSV. Việc phải dùng thường xuyên ít hơn cho phép dễ dàng tuân thủ hơn với chế độ liều lượng và do vậy giảm khả năng quên liều lượng mà dẫn việc tăng tính kháng của virut với kháng thể kháng RSV. Liều lượng ít hơn của kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với RSV cũng có thể giảm khả năng gây tác dụng phụ của trị liệu globulin miễn dịch.

Nói chung, kháng thể kháng RSV theo sáng chế có khả năng ức chế hoặc làm giảm một hoặc nhiều hoạt tính của virut, như, sự kết hợp virut với màng tế bào mục tiêu, dung hợp virut với màng tế bào mục tiêu và/hoặc nhập bào, sản xuất phần tử virut mới, bao gồm tác dụng ức chế sao chép virut, hoặc dung hợp tế bào với tế bào của tế bào nhiễm bệnh với tế bào khác (tức là sự tạo thành hợp bào). Kháng thể kháng RSV được đề xuất cũng có thể được sử dụng để làm tăng miễn dịch đáp ứng chống lại sự nhiễm RSV.

1. Virut hợp bào hô hấp

RSV người là thành viên của họ phụ *Pneumovirus* thuộc họ *Paramyxoviridae*. Có hai nhóm phụ RSV người là nhóm A và nhóm B. Ngoài ra, mỗi loại phụ còn được chia thành hai chủng, A1 và A2, và B1 và B2. RSV là virut ARN có vỏ bọc, không phân đoạn, chiều âm với bộ gen gồm khoảng 15,000 nucleotit mã hóa cho 11 protein virut.

RSV mã hoá hai glycoprotein bề mặt chính là glycoprotein G và glycoprotein F. Glycoprotein G, hoặc protein bám, điều khiển sự liên kết virut với tế bào thụ thể trong

khi glycoprotein F, hoặc protein dung hợp, thúc đẩy sự dung hợp của virut và màng tế bào, cho phép sự thẩm thấu của ribonucleoprotein virut vào trong bào lạp tế bào (Lopez et al. (1998) J. Virology 72:6922-6928). Glycoprotein F cũng thúc đẩy sự dung hợp của màng của các tế bào bị nhiễm với màng của các tế bào liền kề dẫn đến sự tạo thành hợp bào. Protein F chứa hai dưới đơn vị được liên kết đisulfua, F_1 và F_2, được tạo ra bằng cách phân cắt protein tiền chất được N-glycosyl hóa bất hoạt. Protein G là glycoprotein xuyên màng loại II có kích thước từ 80 đến 90kDa, chứa oligosacarit được liên kết N- và O- được gắn vào tiền chất protein 32 kDa.

Kháng thể được tổng hợp để kháng RSV F hoặc G glycoprotein đã thể hiện là trung hòa RSV với hiệu quả *in vitro* cao và có phòng bệnh tác dụng *in vivo* (xem ví dụ Walsh et al. (1986) J. Gen. Microbiol. 67:505; Beeler et al. (1989) J. Virol. 63:2941-2950, Garcia-Borreno et al. (1989) J. Virol. 63:925-932, Taylor et al. (1984) Immunology 52:137-142, US 5,824,307 và US 6,818,216). Kháng thể được thiết kế kháng protein F RSV cũng hữu hiệu trong việc ức chế sự dung hợp của RSV-các tế bào bị nhiễm với các tế bào không bị nhiễm lân cận.

Phân tích các kháng thể đơn dòng khác nhau mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV để xác định ba vị trí kháng nguyên không chồng lấp, A, B và C và một vị trí cầu nối, AB (Beeler et al. (1989) J. Virol. 63:2941-2950). Mỗi vị trí kháng nguyên có chứa epitop khác nhau. Trong một thử nghiệm, một nhóm gồm 18 kháng thể đơn dòng, năm epitop của vị trí kháng nguyên A, bốn epitop của vị trí kháng nguyên B, và bốn epitop của vị trí kháng nguyên C được xác định dựa trên các đột biến trốn thoát kháng thể đơn dòng (MARM) (xem, ví dụ Beeler et al. (1989) J. Virol. 63:2941-2950). Chủng RSV A2, các đột biến protein F ảnh hưởng đến sự trốn thoát của kháng thể kháng RSV, bao gồm các đột biến một axit amin ở gốc axit amin N262, K272, S275, N276, P389 hoặc R429, hoặc các đột biến hai axit amin ở F32 và K272 hoặc A241 và K421 (xem, ví dụ Crowe et al. (1998) Virology 252:373-375; Zhao et al., (2004) J. nhiễm vào ious Disease 190:1941-1946 and Liu et al., (2007) Virology Journal 4:71). Kháng thể đơn dòng 1129, mà liên kết với vị trí kháng nguyên A epitop 4 (Beeler et al. (1989) J. Virology 63(7):2841-2950), là kháng thể ban đầu từ mà palivizumab được làm tương thích với người (SYNAGIS®) được tạo ra (xem tài liệu Johnson et al. (1997) J. Infect. Diseases 176:1215-1224 và US 5,824,307). Các đột biến một axit amin ở gốc N262, N268 hoặc K272 của protein F RSV trước đó đã thể

hiện sự ảnh hưởng đến việc trốn thoát khỏi palivizumab (SYNAGIS®) (xem, Zhao et al., (2004) J. infectious Disease 190:1941-1946). Các epitop của protein F RSV khác cũng đã được nhận diện. Ví dụ, mảnh kháng RSV Fab của Fab 19 (xem tài liệu : Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10164-10168 và Crowe et al., (1994) Proc. Natl. Acad Sci USA 91:1386-1390) liên kết với epitop trong vị trí kháng nguyên A khác với epitop được phát hiện bởi Beeler et al. (xem Crowe et al. (1998) Virology 252:373-375) và Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10164-10168).

Protein F RSV có độ tương tự hơn 91% giữa nhóm phụ RSV A và B, trong khi protein RSV G có độ tương tự axit amin bằng 53% giữa nhóm phụ RSV A và RSV B (Sullender (2000) Clin. Microbiol. Rev. 13:1-15). Do virut kiểu phụ A và B luân chuyển đồng thời trong hầu hết các bệnh RSV, kháng thể trung hòa kiểu phụ A và B của RSV, như kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế, được mong muốn.

Nhiễm virut hợp bào hô hấp (RSV) là nguyên nhân chủ yếu của các bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Các bệnh nhiễm RSV hầu hết thường gây ra bệnh viêm cuống phổi, hoặc viêm đường dẫn khí nhỏ trong phổi, và viêm phổi trong trẻ em dưới 1 năm tuổi ở Mỹ. Ngoài ra, bệnh nhiễm RSV cũng được coi là nguyên nhân quan trọng gây ra bệnh hô hấp ở người lớn tuổi. Các triệu chứng và tình trạng bệnh liên quan đến bệnh nhiễm RSV bao gồm, ví dụ, bệnh hen, thở khò khè, bệnh đường dẫn khí phản ứng (RAD), và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Do đó, như được nêu theo sáng chế, kháng thể kháng RSV theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa RSV, để điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của như các bệnh liên quan đến RSV.

C. KHÁNG THỂ KHÁNG RSV

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế mà có thể được sử dụng để trị liệu, phòng bệnh và chẩn đoán. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, để miễn dịch thụ động cho đối tượng để kháng RSV hoặc để điều trị cho đối tượng bị nhiễm virut. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng để phòng ngừa, tức là

ngăn ngừa bệnh nhiễm RSV. Trong ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng làm kháng thể trị liệu, tức là để điều trị bệnh nhiễm virut RSV. Trong một ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng để miễn dịch thụ động cho đối tượng để kháng RSV. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất cũng có thể được sử dụng để phát hiện bệnh nhiễm RSV hoặc để kiểm soát bệnh nhiễm RSV *in vitro* và *in vivo*.

1. Cấu trúc kháng thể và các miền chức năng chung

Kháng thể được tạo ra trong tự nhiên bằng các tế bào B trong màng-liên kết và các dạng được tiết ra. Kháng thể đặc hiệu nhận biết và liên kết epitop kháng nguyên qua sự tương tác cùng nguồn gốc. Kháng thể liên kết với kháng nguyên cùng nguồn gốc có thể khởi đầu nhiều chức năng phản ứng kích thích, gây trung hoà và dọn dẹp độc tố, các tác nhân gây bệnh và khác chất gây nhiễm.

Tính đa dạng của tính đặc hiệu kháng thể xuất hiện trong tự nhiên do sự kiện tái tổ hợp trong sự phát triển tế bào B. Qua các sự kiện này, sự kết hợp khác nhau của nhiều đoạn gen V, D và J của kháng thể, mà mã hóa cho vùng biến đổi của phân tử kháng thể, được nối với các gen trong vùng bảo toàn để tạo ra các kháng thể tự nhiên với số lượng lớn các kháng thể khác nhau. Loại kháng thể của người chứa hơn 10^{10} đặc hiệu kháng nguyên khác nhau và vì thế về lý thuyết có thể nhận biết đặc hiệu các kháng nguyên lạ bất kỳ. Kháng thể bao gồm kháng thể được tạo ra trong tự nhiên, cũng như kháng thể tổng hợp, tức là tái tổ hợp, như mảnh kháng thể, bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế.

Trong các polypeptit kháng thể xoắn cuộn, tính đặc hiệu liên kết có được bởi miền vị trí liên kết kháng nguyên, mà có chứa phần của miền vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ. Các miền khác trên phân tử kháng thể sử dụng chức năng phản ứng kích thích bằng cách tham gia trong các sự kiện như dẫn truyền tín hiệu và tương tác với các tế bào khác, các polypeptit và phân tử sinh học. Các chức năng phản ứng kích thích gây trung hoà và/hoặc dọn dẹp chất gây bệnh được nhận biết bởi kháng thể. Các miền của các polypeptit kháng thể có thể khác nhau theo các phương pháp ở đây để biến đổi các tính chất cụ thể.

a. Cấu trúc và miền chức năng của kháng thể

Kháng thể có chiều dài đầy đủ có chứa nhiều chuỗi, miền và vùng. Kháng thể có chiều dài đầy đủ thường bao gồm hai chuỗi nặng và hai chuỗi nhẹ, mỗi chuỗi trong số chúng có chứa nhiều miền globulin miễn dịch (Ig). Miền Ig đặc trưng ở chỗ bởi được gọi là cấu trúc xoắn cuộn Ig, mà chứa hai tấm gấp theo hướng beta, mỗi tấm chứa mạch beta đối song song được nối bằng vòng thắt. Hai tấm beta trong cấu trúc xoắn cuộn Ig được kẹp vào giữa cùng với nhau bằng tương tác kỵ nước và liên kết đisulfua trong chuỗi được bảo toàn. Miền Ig trong chuỗi kháng thể là miền vùng biến đổi (V) và bảo toàn (C). Mỗi chuỗi nặng được liên kết với chuỗi nhẹ bằng iên kết đisulfua, và hai chuỗi nặng được liên kết với nhau bằng liên kết đisulfua. Liên kết của chuỗi nặng được điều tiết bởi vùng chuỗi nặng linh động, được biết là vùng bản lề.

Mỗi kháng thể thông thường có chiều dài đầy đủ chuỗi nhẹ chứa một vùng miền biến đổi (V_L) và một vùng miền bảo toàn (C_L). Mỗi chuỗi nặng thông thường có chiều dài đầy đủ chứa một vùng miền biến đổi (V_H) và ba hoặc bốn vùng miền bảo toàn (C_H) và, trong một số trường hợp, vùng bản lề. Do đó với sự kiện tái tổ hợp được nêu trên đây, trình tự axit nucleic mã hóa vùng biến đổi khác nhau giữa các kháng thể và có tính đặc hiệu kháng nguyên với kháng thể cụ thể. Các vùng bảo toàn, nói cách khác, được mã hóa bởi trình tự mà được bảo toàn trong số các kháng thể. Các miền này có các đặc tính chức năng với kháng thể, ví dụ, khả năng tương tác với các tế bào của hệ miễn dịch và các protein huyết thanh để dọn dẹp chất gây nhiễm. Các lớp kháng thể khác nhau, ví dụ IgM, IgD, IgG, IgE và IgA, có vùng bảo toàn khác nhau, cho phép chúng sử dụng chức năng phản ứng kích thích khác nhau.

Mỗi vùng biến đổi chứa ba phần được gọi là vùng xác định bổ trợ (CDR) hoặc vùng siêu biến (HV), mà được mã hóa bởi trình tự axit nucleic biến đổi cao. CDR được đặt trong vòng thắt nối các tấm beta của miền vùng biến đổi Ig. Cùng với nhau, ba chuỗi nặng CDR (CDR1, CDR2 và CDR3) và ba chuỗi nhẹ CDR (CDR1, CDR2 và CDR3) thường tạo nên vị trí liên kết kháng nguyên (vị trí kết hợp kháng thể) của kháng thể, mà tương tác vật lý với kháng nguyên cùng nguồn gốc và tạo ra tính đặc hiệu của kháng thể. Kháng thể nguyên vẹn chứa hai vị trí kết hợp kháng thể giống nhau, mỗi vị trí được cấu thành nên CDR từ một chuỗi nặng và một chuỗi nhẹ. Do chúng được chứa trong vòng thắt nối mạch beta, ba CDR này không liền kề dọc theo trình tự axit amin dạng thẳng của vùng biến đổi. Khi cuộn gập polypeptit kháng thể, vòng thắt CDR ở trạng thái gần nhau, tạo thành vị trí kết hợp kháng nguyên. Các tấm

beta của vùng biến đổi tạo thành các vùng khung (FR), mà có chứa nhiều trình tự bảo toàn quan trọng với các tính chất khác của kháng thể, ví dụ, độ ổn định.

b. Mảnh kháng thể

Kháng thể theo sáng chế bao gồm mảnh kháng thể, là dẫn xuất của kháng thể có chiều dài đầy đủ có chứa ít hơn trình tự đầy đủ của kháng thể có chiều dài đầy đủ nhưng giữ lại ít nhất là phần có khả năng liên kết đặc hiệu của kháng thể có chiều dài đầy đủ. Mảnh kháng thể cũng có thể bao gồm phần liên kết kháng nguyên của kháng thể mà có thể được cài xen vào khung kháng thể (ví dụ kháng thể khảm) để giữ lại ái lực liên kết của kháng thể ban đầu. Ví dụ về mảnh kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv chuỗi đơn (scFv), Fv, dsFv, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, Fd và mảnh Fd', và các mảnh khác, bao gồm được mảnh cải biến (xem, ví dụ, Methods in Molecular Biology, Vol 207: Recombinant Antibodies for Cancer Therapy Methods and Protocols (2003); Chapter 1; p 3-25, Kipriyanov). Mảnh kháng thể có thể bao gồm nhiều chuỗi được liên kết với nhau, như bằng cầu nối đisulfua và có thể được tạo ra theo cách tái tổ hợp. Mảnh kháng thể cũng có thể chứa phần tử liên kết tổng hợp, như phần tử liên kết peptit, để liên kết hai hoặc hơn hai miền với nhau. Các phương pháp để tạo ra các mảnh liên kết kháng nguyên là đã biết rộng rãi trong lĩnh vực và có thể được sử dụng để biến đổi kháng thể bất kỳ theo sáng chế. Các mảnh phân tử kháng thể có thể được tạo ra, như, bằng cách phân giải enzym. Ví dụ, khi phân cắt proteaza bằng papain, đime của vùng bảo toàn chuỗi nặng, miền Fc, bị phân cắt từ hai vùng Fab (tức là phần chứa vùng biến đổi).

Kháng thể sợi đơn có thể được tạo ra bằng kỹ thuật tái tổ hợp di truyền bằng cách nối vùng biến đổi chuỗi nặng (V_H) và vùng biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể đặc hiệu. Trình tự axit nucleic cụ thể của vùng biến đổi có thể được tách dòng bằng các phương pháp sinh học phân tử chuẩn, như, phản ứng chuỗi polymeaza (PCR) và kỹ thuật axit nucleic tái tổ hợp khác. Các phương pháp để sản xuất sFvs được mô tả, ví dụ, trong tài liệu của Whitlow và Filpula (1991) Methods, 2: 97-105; Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Pack et al. (1993) Bio/Technology 11:1271-77; và US 4,946,778, US 5,840,300, US 5,667,988, US 5,658,727, US 5,258,498). Kháng thể sợi đơn cũng có thể được xác định bằng cách sàng lọc thư viện Kháng thể sợi đơn để liên kết với kháng nguyên đích. Các phương pháp xây dựng và sàng lọc các thư viện này là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này.

2. Kháng thể kháng RSV được lấy làm ví dụ

Sáng chế đề cập đến kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết và làm trung hòa RSV. Cụ thể kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F của RSV.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, kháng thể của người, kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể lạc đà hóa, kháng thể khảm, Fv chuỗi đơn (scFv), Kháng thể sợi đơn, kháng thể miền đơn, mảnh Fab, mảnh F(ab'), Fvs đisulfua-liên kết (sdFv), và kháng thể kháng idiotyp (kháng Id), kháng thể nội bào, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của bất kỳ trong số các loại nêu trên đây. Cụ thể, kháng thể bao gồm phân tử globulin miễn dịch và mảnh có hoạt tính miễn dịch của phân tử globulin miễn dịch, tức là phân tử có chứa vị trí liên kết kháng nguyên. Phân tử globulin miễn dịch có thể là loại (ví dụ IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), nhóm (ví dụ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc nhóm phụ bất kỳ.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng trong các phương pháp điều trị và chẩn đoán ở dạng bao gồm kháng thể đơn dòng, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu, kháng thể của người, kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể lạc đà hóa, kháng thể khảm, Fv chuỗi đơn (scFv), Kháng thể sợi đơn, kháng thể miền đơn, mảnh Fab, F(ab') mảnh, Fvs được liên kết đisulfua (sdFv), và kháng thể kháng idiotyp (kháng Id), kháng thể nội bào, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của bất kỳ các loại trong số trên đây. Cụ thể, kháng thể bao gồm phân tử globulin miễn dịch và mảnh có hoạt tính miễn dịch của phân tử globulin miễn dịch, tức là phân tử có chứa vị trí liên kết kháng nguyên. Phân tử globulin miễn dịch có thể là loại (ví dụ IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), nhóm (ví dụ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc nhóm phụ bất kỳ.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được lấy làm ví dụ theo sáng chế mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV bao gồm 58c5 và sc5, mà là mảnh Fab được mô tả chi tiết như trên. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được lấy làm ví dụ theo sáng chế cũng bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa

chuỗi nặng, mà chứa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) và miền chuỗi nặng bảo toàn 1 (C_H1) và/hoặc chuỗi nhẹ, mà chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) và miền chuỗi nhẹ bảo toàn (C_L) 58c5 hoặc sc5. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được lấy làm ví dụ theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 hoặc 9 và/hoặc chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:5 hoặc 13. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể kháng RSV là mảnh Fab có chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:5. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể kháng RSV là mảnh Fab có chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 9 và chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:13.

Kháng thể theo sáng chế bao gồm kháng thể có chiều dài đầy đủ dạng của 58c5 hoặc sc5. Kháng thể theo sáng chế cũng bao gồm dạng kháng thể có chiều dài đầy đủ chứa vị trí liên kết kháng nguyên (ví dụ CDR) 58c5 hoặc sc5. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể chứa vùng bất kỳ bảo toàn đã biết trong lĩnh vực, như vùng bảo toàn của người đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kapa (κ) chuỗi nhẹ người, người chuỗi nhẹ lambđa (λ), vùng bảo toàn IgG1, vùng bảo toàn IgG2, vùng bảo toàn IgG3 hoặc vùng bảo toàn IgG4. Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể chứa vùng bất kỳ bảo toàn mà đã biết trong lĩnh vực. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều vùng bảo toàn của kháng thể là vùng bảo toàn của người.

Kháng thể theo sáng chế bao gồm dạng mảnh kháng thể khác của 58c5 và sc5 mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV. Các mảnh này bao gồm mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ của chúng hoặc được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền kháng thể chứa mảnh liên kết kháng nguyên của 58c5 hoặc sc5 mà giữ lại khả năng liên kết protein F RSV. Kháng thể này bao gồm, ví dụ, kháng thể khảm, Fv chuỗi đơn (scFv), Kháng thể sợi đơn, kháng thể miền đơn, mảnh F(ab'), Fvs được liên kết đisulfua (sdFv), kháng thể kháng idiotyp (kháng Id), kháng thể nội bào, hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên bất kỳ trong số trên đây. Ví dụ cụ thể, kháng thể là mảnh Fab 58c5 hoặc sc5.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được lấy làm ví dụ theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng

nguyên của chúng có chứa miền V_H và/hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ V_L có trình tự axit amin của miền V_H và/hoặc miền V_L, lần lượt, bằng 58c5 hoặc sc5. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể chứa V_H miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-125 của SEQ ID NO: 1 hoặc 9 và/hoặc V_L miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-107 của SEQ ID NO: 5 hoặc 13. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-125 của SEQ ID NO: 1 và V_L miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-107 của SEQ ID NO: 5. Trong ví dụ khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-125 của SEQ ID NO: 9 và V_L miền có trình tự axit amin nêu trong axit amin 1-107 của SEQ ID NO: 13.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được lấy làm ví dụ theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền V_H và/hoặc miền V_L có trình tự axit amin mà có độ tương đồng giống hệt ít nhất bằng khoảng 80% với V_H miền và/hoặc miền V_L, lần lượt là 58c5 hoặc sc5. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể chứa miền V_H có trình tự axit amin mà có độ tương đồng bằng 80% so với trình tự axit amin từ axit amin 1 đến 125 của SEQ ID NO: 1 hoặc 9 và/hoặc miền V_L có trình tự axit amin mà tương đồng 80% so với trình tự axit amin từ axit amin 1 đến 107 của SEQ ID NO: 5 hoặc 13.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể chứa miền V_H có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất bằng 81%, ít nhất bằng 82%, ít nhất bằng 83%, ít nhất bằng 84%, ít nhất bằng 85%, ít nhất bằng 86%, ít nhất bằng 87%, ít nhất bằng 88%, ít nhất bằng 89%, ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 91%, ít nhất bằng 92%, ít nhất bằng 93%, ít nhất bằng 94%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 96%, ít nhất bằng 97%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99% so với trình tự axit amin từ axit amin 1 đến 125 của SEQ ID NO: 1 hoặc 9 và/hoặc miền V_L có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất bằng 81%, ít nhất bằng 82%, ít nhất bằng 83%, ít nhất bằng 84%, ít nhất bằng 85%, ít nhất bằng 86%, ít nhất bằng 87%, ít nhất bằng 88%, ít nhất bằng 89%, ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 91%, ít nhất bằng 92%, ít nhất bằng 93%, ít nhất bằng 94%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 96%, ít nhất bằng 97%, ít nhất bằng 98%, hoặc ít nhất bằng 99% so với trình tự

axit amin từ axit amin 1 đến 107 của SEQ ID NO: 5 hoặc 13.

Như vậy, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có chứa miền V_H có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất nằm trong khoảng từ 80% đến 99%, ví dụ, từ 90% đến 99% hoặc ít nhất bằng 95%, như 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin từ 1 đến 125 của SEQ ID NO: 1 và có chứa miền V_L có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất nằm trong khoảng từ 80% đến 99%, ví dụ, từ 90% đến 99% hoặc ít nhất là bằng 95%, như 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin từ 1 đến 107 của SEQ ID NO: 5.

Trong ví dụ khác, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất có chứa miền V_H có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất nằm trong khoảng từ 80% đến 99%, ví dụ, nằm trong khoảng từ 90% đến 99% hoặc ít nhất bằng 95%, như 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin từ 1 đến 125 của SEQ ID NO: 9 và có chứa miền V_L có trình tự axit amin mà có độ tương đồng ít nhất là nằm trong khoảng từ 80% đến 99%, ví dụ, nằm trong khoảng từ 90% đến 99% hoặc ít nhất là bằng 95%, như 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% so với trình tự axit amin từ 1 đến 107 của SEQ ID NO: 13.

Sáng chế cũng đề xuất kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó có chứa một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ V_H (CDR) được chọn từ CDR 58c5 hoặc sc5. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2, 1627, 10 hoặc 1628. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin GASINSDNYYWT (SEQ ID NO:2), SDNYYWT (SEQ ID NO:1627), GDSISGSNWWN (SEQ ID NO:10) hoặc GSNWWN (SEQ ID NO:1628).

Trong ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 hoặc 11. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR2

có trình tự axit amin HISYTGNTYYTPSLKS (SEQ ID NO:3) hoặc EIYYRGTTNYKSSLKG (SEQ ID NO:11).

Trong ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4 hoặc 12. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_H CDR3 có trình tự axit amin CGAYVLISNCGWFDS (SEQ ID NO:4) hoặc GGRSTFGPDYYYYMDV (SEQ ID NO:12).

Trong một số ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2, V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3, và V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4.

Trong ví dụ khác cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:10, V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:11, và V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:12.

Sáng chế cũng đề cập đến kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó có chứa một hoặc nhiều vùng xác định bổ trợ V_L (CDR) được chọn từ CDR 58c5 hoặc sc5. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6 hoặc 14. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin QASQDISTYLN (SEQ ID NO:6) hoặc RASQNIKNYLN (SEQ ID NO:14).

Trong ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7 hoặc 15. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR2 có trình tự axit amin GASNLET (SEQ ID NO:7) hoặc AASTLQS (SEQ ID NO:15).

Trong ví dụ khác, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8 hoặc 16. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể chứa V_L CDR3 có trình tự axit amin QQYQYLPYT (SEQ ID NO:8) hoặc QQSYNNQLT (SEQ ID NO:16).

Trong một số ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6, V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7, và V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8.

Trong ví dụ khác cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:14, V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:15, và V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:16.

Dạng kết hợp bất kỳ của CDR theo sáng chế có thể được chọn để tạo ra kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, với điều kiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên giữ lại khả năng liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể chứa vùng khung kháng thể đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ về vùng khung bao gồm vùng khung được phân lập có trong tự nhiên hoặc liên ứng, bao gồm vùng khung của người (xem, ví dụ Chothia et al. (1998) J. Mol. Biol. 278: 457-479). Trong một số ví dụ, vùng khung kháng thể là vùng khung của kháng thể của người. Trong một số ví dụ, mảnh liên kết kháng nguyên chứa vùng khung 58c5 hoặc sc5.

Kháng thể kháng RSV được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó được lấy làm ví dụ theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống nhau trên protein dung hợp (F) virut hợp bào hô hấp (RSV) như kháng thể bất kỳ trong số kháng thể theo sáng chế. Trong một số ví dụ, sáng chế đề cập đến kháng thể mà liên kết với epitop giống nhau as 58c5, là kháng thể có chứa chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:1 và chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:5. Trong ví dụ khác, sáng chế đề cập đến kháng thể mà liên kết với epitop giống nhau là sc5, là kháng thể có chứa chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:9 và chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:13. Thông thường, các kháng thể này có chứa miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) và chuỗi nhẹ thay đổi (V_L) hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế biểu hiện ái lực liên kết bảo toàn (K_a) đối với epitop protein F RSV ít nhất bằng $1x10^8 M^{-1}$, ít nhất bằng $2,5x10^8 M^{-1}$, ít nhất bằng $5x10^8 M^{-1}$, ít nhất bằng $1x10^9 M^{-1}$, ít nhất bằng $5x10^9 M^{-1}$, ít

nhất bằng $1x10^{10}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{10}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{11}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{11}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{12}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{12}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{13}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{13}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{14}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{14}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{15}$ M^{-1}, hoặc ít nhất bằng $5x10^{15}$ M^{-1}. Kháng thể theo sáng chế có thể biểu hiện ái lực liên kết với protein F tái tổ hợp được tinh chế, như miền ngoại bào của protein F A2 chủng RSV nêu trong SEQ ID NO:25. Kháng thể theo sáng chế cũng có thể biểu hiện ái lực liên kết với protein F RSV tự nhiên, như được tạo ra bởi việc gây nhiễm và biểu hiện RSV trong các tế bào. Kháng thể theo sáng chế có thể có ái lực liên kết giống hoặc khác nhau đối với protein F tái tổ hợp được tinh chế chống lại protein F RSV tự nhiên. Ví dụ, Ví dụ 4 thể hiện rằng 58c5 có ái lực liên kết với protein F RSV tự nhiên cao hơn với protein F tái tổ hợp được tinh chế. Trái lại, sc5 biểu hiện ái lực liên kết tương tự trong đó protein F RSV là tự nhiên hoặc được biểu hiện tái tổ hợp.

Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có hằng số phân ly (K_d) đối với epitop protein F RSV ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-8}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $4x10^{-9}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-9}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-9}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-10}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-10}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-11}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-11}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-12}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-12}$ M,, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-13}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-13}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-14}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-14}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-15}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-15}$ M, hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-16}$ M.

Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có EC_{50} ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,01 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,025 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,075 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,1 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,75 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng ít hơn hoặc bằng khoảng 1,25 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1,5 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1,75 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 2 nM trong thử nghiệm vi trung hoà *in vitro* để trung hoà RSV. Ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV được phân lập hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có EC_{50} đối với trung hoà RSV trong thử nghiệm làm giảm mảng *in vitro* ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 2 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1

nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,01 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM; hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng 0,1 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế làm trung hòa đột biến trốn thoát kháng thể đơn dòng (MARM) kháng lại kháng thể kháng RSV khác nhau trong thử nghiệm vi trung hoà *in vitro* để trung hoà RSV. Cụ thể, ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế trung hòa MARM với EC_{50} để trung hoà mà giá trị tương đương với giá trị EC_{50} để trung hoà chủng RSV ban đầu thu được từ MARM. Nếu kháng thể thứ nhất có thể trung hòa MARM được tạo ra kháng kháng thể thứ hai, có thể kết luận rằng kháng thể liên kết đặc hiệu với hoặc tương tác với epitop khác nhau.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế ức chế liên kết RSV với chủ thụ thể tế bào chủ ít nhất bằng 99%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 85%, ít nhất bằng 80%, ít nhất bằng 75%, ít nhất bằng 70%, ít nhất bằng 65%, ít nhất bằng 60%, ít nhất bằng 55%, ít nhất bằng 50%, ít nhất bằng 45%, ít nhất bằng 40%, ít nhất bằng 35%, ít nhất bằng 30%, ít nhất bằng 25%, ít nhất bằng 20%, ít nhất bằng 15%, hoặc ít nhất bằng 10% so với liên kết RSV với chủ thụ thể tế bào chủ của chúng trong điều kiện vắng mặt kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế ức chế sao chép RSV ít nhất bằng 99%, ít nhất bằng 95%, ít nhất bằng 90%, ít nhất bằng 85%, ít nhất bằng 80%, ít nhất bằng 75%, ít nhất bằng 70%, ít nhất bằng 65%, ít nhất bằng 60%, ít nhất bằng 55%, ít nhất bằng 50%, ít nhất bằng 45%, ít nhất bằng 40%, ít nhất bằng 35%, ít nhất bằng 30%, ít nhất bằng 25%, ít nhất bằng 20%, ít nhất bằng 15%, hoặc ít nhất bằng 10% so với mức độ ức chế sao chép RSV sao chép trong điều kiện không có kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có chu kỳ bán rã of 15 ngày hoặc hơn, 20 ngày hoặc hơn, 25 ngày hoặc hơn, 30 ngày hoặc hơn, 40 ngày hoặc hơn, 45 ngày hoặc hơn, 50 ngày hoặc hơn, 55 ngày hoặc hơn, 60 ngày hoặc hơn, 3 tháng hoặc lâu hơn, 4 tháng hoặc lâu hơn hoặc 5

tháng hoặc lâu hơn. Các phương pháp để làm tăng chu kỳ bán rã của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm ví dụ, pegyl hóa, glycosyl hoá, và axit amin việc thay thế như được nêu theo sáng chế.

a. Kháng thể dẫn xuất

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể dẫn xuất như kháng thể khảm hoặc khác các mảnh liên kết kháng nguyên, như, Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv chuỗi đơn (scFv), Fv, dsFv, kháng thể có hai vị trí đặc hiệu, Fd và mảnh Fd'. Nói chung, kháng thể dẫn xuất hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thu được từ kháng thể ban đầu giữ được tính đặc hiệu liên kết của kháng thể ban đầu. Mảnh kháng thể có thể được tạo ra bằng các kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, mảnh Fab và $F(ab')_2$ có thể được tạo ra bằng cách phân cắt protein phân giải phân tử globulin miễn dịch, bằng cách sử dụng enzym như papain (để sản xuất mảnh Fab) hoặc pepsin (để sản xuất mảnh $F(ab')_2$). Mảnh $F(ab')_2$ có chứa vùng biến đổi, vùng bảo toàn chuỗi nhẹ và miền C_H1 của chuỗi nặng. Ngoài ra, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp biểu lộ ở thể thực khuẩn khác nhau đã biết trong lĩnh vực. Trong một số ví dụ, vùng biến đổi liên kết kháng nguyên hoặc kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được dung hợp theo cách tái tổ hợp thành một hoặc nhiều vùng bảo toàn đã biết trong lĩnh vực để tạo ra kháng thể khảm có chiều dài đầy đủ, Fab, Fab', $F(ab')_2$ hoặc khác mảnh liên kết kháng nguyên. Ví dụ về các phương pháp để tạo ra kháng thể có chiều dài đầy đủ từ mảnh kháng thể là đã biết trong lĩnh vực và theo sáng chế. Các phương pháp sản xuất kháng thể khảm là đã biết trong lĩnh vực (xem ví dụ Morrison (1985) Science 229:1202; Oi et al. (1986) BioTechnique 4:214; Gillies et al. (1989) J. Immunol. Method 125:191-202; và US 5,807,715, US 4,816,567, và US 4,816,397).

Kháng thể khảm gồm một hoặc nhiều CDR từ kháng thể kháng RSV theo sáng chế và vùng khung từ phân tử globulin miễn dịch khác loại có thể được tạo ra bằng nhiều kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bao gồm, ví dụ, ghép CDR (EP 239,400; công bố đơn PCT số WO 91/09967; và US 5,225,539, US 5,530,101, và US 5,585,089), dán hoặc làm lại bề mặt (EP 592,106; EP 519,596; Padlan (1991) Molecular Immunology

28(4/5):489-498; Studnicka et al. (1994) Protein Engineering 7(6):805-814; và Roguska et al. (1994) PNAS 91:969-973), và sắp xếp lại trình tự (US 5,565,332).

Trong một số ví dụ, kháng thể có chứa một hoặc nhiều CDR 58c5 (ví dụ, một hoặc nhiều CDR nêu trong SEQ ID NO: 2-4, 1627 và 6-8) và vùng khung khác loại. Trong một số ví dụ, kháng thể có chứa một hoặc nhiều CDR sc5 (ví dụ, một hoặc nhiều CDR nêu trong SEQ ID NO: 10-12, 1628 và 14-16) và vùng khung khác loại. Các gốc trong vùng khung có thể được thế bằng tương ứng gốc từ kháng thể cho CDR để biến đổi, như cải thiện, sự liên kết kháng nguyên. Việc thay thế khung này được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ bằng tạo hình sự tương tác của CDR và gốc khung để xác định khung là gốc quan trọng để liên kết kháng nguyên và so sánh trình tự để xác định gốc khung bất thường ở vị trí cụ thể (xem, ví dụ US 5,585,089; và Riechmann et al. (1988) Nature 332:323).

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV dẫn xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có ái lực liên kết bảo toàn (K_a) với epitop protein F RSV ít nhất bằng $1x10^8$ M^{-1}, ít nhất bằng $2,5x10^8$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^8$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^9M^{-1}$, ít nhất bằng $5x10^9$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{10}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{10}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{11}M^{-1}$, ít nhất bằng $5x10^{11}M^{-1}$, ít nhất bằng $1x10^{12}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{12}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{13}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{13}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{14}$ M^{-1}, ít nhất bằng $5x10^{14}$ M^{-1}, ít nhất bằng $1x10^{15}$ M^{-1}, hoặc ít nhất bằng $5x10^{15}$ M^{-1}.

Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có hằng số phân ly (K_d) với epitop protein F RSV ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-8}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $4x10^{-9}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-9}$M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-9}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-10}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-10}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-11}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-11}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-12}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-12}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-13}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-13}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-14}$M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-14}$ M, ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-15}$M, ít hơn hoặc bằng khoảng $1x10^{-15}$ M, hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng $2x10^{-16}$ M.

Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có EC_{50} ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM, ít hơn hoặc bằng

khoảng 0,01 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,025 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,075 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,1 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 0,75 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1,25 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1,5 nM, ít hơn hoặc bằng khoảng 1,75 nM, hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng 2 nM trong thử nghiệm vi trung hoà *in vitro* để trung hoà RSV. Ví dụ cụ thể, kháng thể dẫn xuất kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có EC_{50} để trung hoà RSV trong thử nghiệm làm giảm mảng *in vitro* ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 2 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,005 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,01 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 1 nM; ít hơn hoặc bằng khoảng 0,05 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5nM; hoặc ít hơn hoặc bằng khoảng 0,1 nM đến ít hơn hoặc bằng khoảng 0,5 nM.

Dẫn xuất bất kỳ của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng trong chế độ trị liệu, các phương pháp điều trị phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán kỹ thuật, như trong các phương pháp đã nêu. Ví dụ, kháng thể dẫn xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng cho liên kết với RSV để điều trị, ngăn ngừa và/hoặc phát hiện bệnh nhiễm RSV hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV.

i. Kháng thể sợi đơn

Ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV là kháng thể sợi đơn. Kháng thể sợi đơn có thể được tạo ra từ miền liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bất kỳ theo sáng chế. Các phương pháp tạo ra kháng thể sợi đơn bằng kỹ thuật tái tổ hợp là đã biết trong lĩnh vực, như các phương pháp được bộc lộ trong, ví dụ, Marasco et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. 90:7889-7893, Whitlow and Filpula (1991) Methods, 2: 97-105; Bird et al. (1988) Science 242:423-426; Pack et al. (1993) Bio/Technology 11:1271-77; và US 4,946,778, US 5,840,300, US 5,667,988, US 5,658,727.

Kháng thể sợi đơn có thể chứa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) hoặc vùng chức năng của chúng và miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) hoặc vùng chức năng của chúng của

kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bất kỳ theo sáng chế. Trong một số ví dụ, miền V_L hoặc vùng chức năng của kháng thể sợi đơn chứa vùng xác định bổ trợ 1 (CDR1), vùng xác định bổ trợ 2 (CDR2) và/hoặc vùng xác định bổ trợ 3 (CDR3) của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, miền V_H hoặc vùng chức năng của chúng của kháng thể sợi đơn chứa vùng xác định bổ trợ 1 (CDR1), vùng xác định bổ trợ 2 (CDR2) và vùng xác định bổ trợ 3 (CDR3) của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bất kỳ theo sáng chế. Trong một số ví dụ, Kháng thể sợi đơn còn chứa liên kết peptit. Trong các ví dụ này, phần tử liên kết peptit có thể được nằm giữa miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) và miền biến đổi chuỗi nặng (V_H).

Kháng thể sợi đơn có thể chứa trình tự đệm peptit, hoặc phần tử liên kết, giữa một hoặc nhiều miền kháng thể. Ví dụ, miền biến đổi chuỗi nhẹ (V_L) của kháng thể có thể được liên hợp với miền biến đổi chuỗi nặng (V_H) qua peptit liên kết linh động. Các phần tử liên kết peptit khác nhau được biết rộng rãi trong lĩnh vực và có thể được sử dụng trong các phương pháp đã nêu. Phần tử liên kết peptit có thể bao gồm một loạt gốc glyxin (Gly) hoặc gốc Serin (Ser). Ví dụ về phần tử liên kết polypeptit là peptit có trình tự axit amin $(Gly\text{-}Ser)_n$, $(Gly_mSer)_n$ hoặc $(Ser_mGly)_n$, trong đó m nằm trong khoảng từ 1 đến 6, thường là từ 1 đến 4, và thường là từ 2 đến 4, và n là từ 1 tới 30, hoặc 1 đến 10, và thường là từ 1 đến 4, với một số gốc axit glutamic (Glu) hoặc lysin (Lys) được phân bố đều để tăng khả năng hòa tan (xem, ví dụ đơn quốc tế PCT số WO 96/06641, mà tạo ra phần tử liên kết được lấy làm ví dụ để sử dụng trong thể liên hợp). Được lấy làm ví dụ phần tử liên kết peptit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở peptit có trình tự GGSSRSSSSGGGGSGGGG (SEQ ID NO: 1512), GSGRSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 1513), EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 1514), EGKSSGSGSESKSTQ (SEQ ID NO: 1515), EGKSSGSGSESKVD (SEQ ID NO: 1516), GSTSGSGKSSEGKG (SEQ ID NO: 1517), KESGSVSSEQLAQFRSLD (SEQ ID NO: 1518), và ESGSVSSEELAFRSLD (SEQ ID NO: 1519). Thông thường, peptit liên kết chứa khoảng từ 1 đến 50 axit amin trong chiều dài. Phần tử liên kết được sử dụng ở đây cũng có thể tăng khả năng nội bào, độ ổn định, tính đặc hiệu và khả năng hòa tan huyết thanh hoặc tăng tính mềm dẻo hoặc làm giảm sự che khuất trong không gian. Gốc liên kết được mô tả, ví dụ, trong Huston et al. (1988) Proc Natl Acad Sci USA 85:5879-5883, Whitlow et al. (1993) Protein Engineering 6:989-995,

và Newton et al., (1996) Biochemistry 35:545-553. Phần tử liên kết peptit thích hợp khác bao gồm phần tử bất kỳ trong số các phần tử được bộc lộ trong US 4,751,180 hoặc 4,935,233, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

ii. Kháng thể kháng idiotyp

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể kháng idiotyp "mô phỏng" kháng nguyên protein F RSV, để liên kết đặc hiệu miễn dịch kháng thể, bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ Greenspan & Bona (1989) FASEB J. 7(5):437-444; và Nissinoff (1991) J. Immunol. 147(8):2429-2438). Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế mà liên kết với và ức chế cạnh tranh sự liên kết RSV với chủ thụ thể tế bào chủ của nó, khi được xác định bằng thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực, có thể được sử dụng để tạo ra các kháng idiotyp mà "mô phỏng" kháng nguyên RSV và liên kết với thụ thể RSV, tức là cạnh tranh với virut trong việc liên kết với tế bào chủ, do vậy làm giảm tỷ lệ lây nhiễm khuẩn của tế bào chủ bởi virut. Trong một số ví dụ, kháng-kháng idiotyp có thể được tạo ra bằng kỹ thuật đã biết rộng rãi với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.Kháng- kháng idiotyp mô phỏng miền liên kết của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và, kết quả là, liên kết và trung hòa RSV.

iii. Kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu và multime hóa kháng thể

Hai hoặc hơn hai kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để tạo thành kháng thể dẫn xuất đa trị, hoặc multime, như hóa trị hai, hóa trị ba, hóa trị bốn, hóa trị năm, hóa trị sáu, hóa trị bảy, hoặc hóa trị cao hơn (tức là chứa 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc nhiều vị trí liên kết kháng nguyên) kháng thể dẫn xuất. Các kháng thể dẫn xuất đa trị có thể là một vị trí đặc hiệu, hai vị trí đặc hiệu, ba vị trí đặc hiệu hoặc có nhiều vị trí đặc hiệu hơn. Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất đa trị là kháng thể có một vị trí đặc hiệu, chứa hai hoặc hơn hai miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống nhau. Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất đa trị là kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu, chứa hai hoặc hơn hai miền liên kết kháng nguyên mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với hai hoặc hơn hai epitop khác nhau. Trong một số ví dụ cụ thể, kháng thể dẫn xuất đa

trị là hóa trị hai, chứa hai miền liên kết kháng nguyên. Kháng thể hóa trị hai có thể là kháng thể có hai vị trí liên kết đặc hiệu giống nhau hoặc hai vị trí đặc hiệu khác nhau, mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop giống hoặc khác nhau, một cách tương ứng.

Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với hai hoặc hơn hai epitop khác nhau của RSV. Kỹ thuật để tổng hợp kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm, ví dụ, liên kết hai hoặc hơn hai mảnh liên kết kháng nguyên qua liên kết hóa học cộng hóa trị, phi cộng hóa trị, hoặc. Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất đa trị có thể được tạo thành bởi quá trình đime hóa hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Quá trình multime hóa hai kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể là tự nhiên, hoặc có thể xảy ra do liên kết ép buộc hai hoặc hơn hai polypeptit. Trong một số ví dụ, multime của kháng thể kháng RSV có thể được liên kết bằng liên kết đisulfua được tạo thành giữa gốc xystein trên các kháng thể kháng RSV khác nhau. Trong ví dụ khác, kháng thể dẫn xuất đa trị có thể bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được nối qua sự tương tác cộng hóa trị hoặc phi cộng hóa trị với gốc peptit được dung hợp vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các peptit này có thể là phần tử liên kết peptit (trình tự đệm), hoặc peptit có tính chất thúc đẩy quá trình multime hóa. Trong một số ví dụ, kháng thể dẫn xuất đa trị có thể được tạo thành giữa hai kháng thể qua liên kết hóa học, như, bằng cách sử dụng phần tử liên kết hai gốc khác nhau.

Kháng thể dẫn xuất có nhiều vị trí đặc hiệu và/hoặc đa trị có thể được tạo ra từ kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế với điều kiện là kháng thể có sự tương hợp sinh học (ví dụ, để sử dụng cho động vật, bao gồm người) và duy trì hoạt tính của nó, như liên kết với một hoặc nhiều epitop và/hoặc trung hoà RSV. Đối với kháng thể dẫn xuất có nhiều vị trí đặc hiệu và đa trị theo sáng chế, kháng thể dẫn xuất ít nhất là đặc hiệu miễn dịch đối với epitop được nhận biết bởi 58c5 hoặc sc5.

Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu và/hoặc đa trị chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 10, V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3 hoặc 11, V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4 hoặc 12, V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6 hoặc

14, V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7 hoặc 15, V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8 hoặc 16, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể được tạo ra mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với hai hoặc hơn hai epitop của protein F RSV (ví dụ, protein F RSV có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1527, 1629 hoặc 1630). Ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với hai hoặc hơn hai epitop khác nhau trong A, B hoặc C vùng kháng nguyên của protein F RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể được tạo ra mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop của protein F RSV và epitop RSV khác. Ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop của protein F RSV và epitop của glycoprotein bề mặt RSV khác. Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop của protein F RSV và epitop của RSV protein được chọn từ protein bám RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1520), protein cấu trúc tiểu phần lớn beta RSV ARN polymeaza (Protein L) (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1521), protein nucleocapsit RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1522), nucleoprotein RSV (N) (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1523), phosphoprotein P của RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1524), protein nền RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1525), protein kỵ nước (SH) nhỏ RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1526), polymeaza phụ thuộc ARN của RSV, protein G RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1528), hoặc biến thể alen có trình tự bất kỳ trong số các trình tự trên đây. Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop của protein F RSV và epitop của protein G RSV.

Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ 58c5 hoặc sc5 và mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ kháng thể khác kháng RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ 58c5 hoặc sc5 và mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ kháng thể kháng RSV được chọn trong số palivizumab (SYNAGIS®), và dẫn xuất của chúng, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, motavizumab (NUMAX®), AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG,

AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S (xem, ví dụ US 5,824,307 và US 6,818,216). Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ 58c5 hoặc sc5 và mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ người kháng RSV kháng thể, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19 (tức là Fab 19), rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, và RF-2 (xem, ví dụ các US 6,685,942 và US 5,811,524). Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ 58c5 hoặc sc5 và mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ kháng thể đơn dòng của chuột nhắt kháng RSV kháng như, nhưng không chỉ giới hạn ở, MAbs 1153, 1142, 1200, 1214, 1237, 1129, 1121, 1107, 1112, 1269, 1269, 1243 (Beeler et al. (1989) J. Virology 63(7):2841-2950), MAb151 (Mufson et al. (1987) J. Clin. Microbiol. 25:1635-1539), MAbs 43-1 và 13-1 (Fernie et al. (1982) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 171:266-271), MAbs 1436C, 1302A, 1308F, và 1331H (Anderson et al. (1984) J. Clin. Microbiol. 19:934-936), và dẫn xuất được làm tương thích với người của chúng. Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng khác được lấy làm ví dụ mà có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu có chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV thu được từ 58c5 hoặc sc5 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được bộc lộ trong, ví dụ, US 6,413,771, US 5,840,298, US 5,811,524, US 6,656,467, US 6,537,809, US 7,364,742, US 7,070,786, US 5,955,364, US 7,488,477, US 6,818,216, US 5,824,307, US 7,364,737, US 6,685,942, và US 5,762,905 và US 2007-0082002, US 2005-0175986, US 2004-0234528, US 2006-0198840, US 2009-0110684, US 2006-0159695, US 2006-0013824, US 2005-0288491, US 2005-0019758, US 2008-0226630, US 2009-0137003, và US 2009-0092609.

Trong một số ví dụ, kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên có thể liên kết đặc hiệu miễn dịch với epitop của protein F RSV và epitop của polypeptit khác loại khác hoặc nguyên liệu kháng nguyên khác, như, vật liệu giá thể rắn (xem, ví dụ: WO 93/17715, WO 92/08802, WO 91/00360, và WO 92/05793; US 4,474,893, US 4,714,681, US 4,925,648, US 5,573,920, và US 5,601,819; Tutt, et al., (1991) J. Immunol. 147:60-69; và Kostelny et al., (1992) J. Immunol. 148:1547-1553.

(1) Multime hóa qua phần tử liên kết peptit

Phần tử liên kết peptit có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể đa trị, như, multime trong đó một phần tử multime hóa là kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, phần tử liên kết peptit có thể được dung hợp vào đầu C của polypeptit thứ nhất và đầu N của polypeptit thứ hai. Cấu trúc này có thể được lặp lại nhiều lần lần sao cho ít nhất 1, như 2, 3, 4, hoặc nhiều polypeptit hòa tan được liên kết với nhau qua phần tử liên kết peptit ở đầu tương ứng của chúng. Ví dụ, polypeptit multime có thể có trình tự Z_1-X-Z_2, trong đó Z_1 và Z_2 là mỗi trình tự của mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV (ví dụ, Kháng thể sợi đơn kháng RSV; xem, ví dụ US 6,759,518, mô tả kỹ thuật multime hóa của kháng thể sợi đơn) và trong đó X là trình tự của liên kết peptit. Trong một số ví dụ, Z_1 và/hoặc Z_2 là mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV theo sáng chế. Trong ví dụ khác, Z_1 và Z_2 là các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV khác nhau, trong đó ít nhất Z_1 hoặc Z_2 thu được từ kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế. Trong một số ví dụ, polypeptit multime có trình tự của Z_1-X-Z_2-$(X\text{-}Z)_n$, trong đó "n" là số nguyên bất kỳ, thường bằng 1 hoặc 2. Thông thường, phần tử liên kết peptit đủ dài để cho phép mỗi mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV liên kết với epitop tương ứng của nó mà không ảnh hưởng đến tính đặc hiệu liên kết của kháng thể.

(2) Multime hóa qua chất tạo liên kết chứa hai gốc khác nhau

Việc liên kết kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế với kháng thể khác kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để tạo ra kháng thể đa trị có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp. Ví dụ, việc liên kết hai hoặc hơn hai kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên có thể đạt được bằng liên kết hóa học hoặc được tạo điều kiện thuận lợi bằng hai gốc khác nhau phần tử liên kết, như phần tử liên kết đã biết trong lĩnh vực hoặc theo sáng chế.

Nhiều chất tạo liên kết ngang gồm hai gốc khác nhau được sử dụng để tạo thành liên kết cộng hóa trị giữa nhóm amino và nhóm thiol và để đưa nhóm thiol vào các protein là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ PIERCE CATALOG, ImmunoTechnology Catalog & Handbook, 1992-1993, mà mô tả phương pháp điều chế và sử dụng chất phản ứng này và tạo nguồn thương mại cho chất phản ứng này; xem, ví dụ, Cumber et al., (1992) Bioconjuagate Chem. 3:397-401; Thorpe et

al., (1987) Cancer Res. 47:5924-5931; Gordon et al., (1987) Proc. Natl. Acad Sci. 84:308-312; Walden et al., (1986) J. Mol. Cell Immunol. 2:191-197; Carlsson et al., (1978) Biochem. J. 173: 723-737; Mahan et al., (1987) Anal. Biochem. 162:163-170; Wawryznaczak et al., (1992) Br. J. Cancer 66:361-366; Fattom et al., (1992) nhiễm vào ion & Immun. 60:584-589). Các chất phản ứng này có thể được sử dụng để tạo ra liên kết cộng hóa trị giữa hai kháng thể hoặc giữa mỗi kháng thể và phần tử liên kết. Ví dụ về chất phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: N-suxinimiđyl-3-(2-pyriđylđithio)propionat (SPDP; liên kết đisulfua); sulfosuxinimiđyl 6-[3-(2-pyriđylđithio)-propionamiđo]hexanoat (sulfo-LC-SPDP); suxinimiđyloxycacbonyl-α-metyl benzyl thiosulfat (SMBT, gây cản trở liên kết đisulfat); suxinimiđyl 6-[3-(2-pyriđylđithio) propionamiđo]-hexanoat (LC-SPDP); sulfosuxinimiđyl 4-(N-maleimidometyl)xyclohexan-1-carboxylat (sulfo-SMCC); suxinimiđyl 3-(2-pyriđylđithio)butyrat (SPDB; gây cản trở phần tử liên kết được liên kết đisulfua); sulfosuxinimiđyl 2-(7-azido-4-metylcoumarin-3-axetamit) etyl-1,3'-đithiopropionat (SAED); sulfo-suxinimiđyl 7-azido-4-metylcoumarin-3-axetat (SAMCA); sulfosuxinimiđyl-6-[alpha-metyl-alpha-(2-pyriđylđithio)toluamiđo]-hexanoat (sulfo-LC-SMPT); 1,4-di-[3'-(2'-pyriđylđithio)propion-amiđo]butan (DPDPB); 4-suxinimiđyloxycacbonyl-α-metyl-α-(2-pyriđylthio)toluen (SMPT, gây cản trở liên kết đisulfat); sulfosuxinimiđyl-6-[α-metyl-α-(2-pyrimiyldi-thio)toluamiđo]hexanoat (sulfo-LC-SMPT); m-maleimidobenzoyl-N-hyđroxy-suxinimit este (MBS); m-maleimidobenzoyl-N-hyđroxyulfo-suxinimit este (sulfo-MBS); N-suxinimiđyl(4-iođoaxetyl)aminobenzoat (SIAB; liên kết thioete); sulfosuxinimiđyl-(4-iođoaxetyl)amino benzoat (sulfo-SIAB); suxinimiđyl-4-(p-maleimi-dophenyl)butyrat (SMPB); sulfosuxinimiđyl4-(p-maleimido-phenyl)butyrat (sulfo-SMPB); và azidobenzoyl hydrazit (ABH). Trong một số ví dụ, phần tử liên kết, có thể được sử dụng kết hợp với phần tử liên kết peptit, như phần tử tăng tính mềm dẻo hoặc khả năng hòa tan hoặc tạo hoặc khử sự che khuất trong không gian. Phần tử liên kết bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để liên kết phân tử polypeptit với phân tử khác có thể được sử dụng.

(3) Miền multime hóa polypeptit

Sự tương tác của hai hoặc hơn hai mảnh liên kết kháng nguyên để tạo thành kháng thể dẫn xuất đa trị và/hoặc có nhiều vị trí đặc hiệu có thể được tạo điều kiện

thuận lợi bằng việc liên kết của chúng, trực tiếp hoặc gián tiếp, với gốc bất kỳ hoặc polypeptit khác mà chính chúng có thể tương tác để tạo thành cấu trúc ổn định. Ví dụ, tách chuỗi polypeptit được mã hóa có thể được nối bằng cách multime hóa, nhờ đó multime hóa các polypeptit được điều tiết bởi miền multime hóa. Thông thường, miền multime hóa tạo ra sự tương tác protein-protein ổn định giữa polypeptit thứ nhất khảm và polypeptit thứ hai khảm. Các polypeptit thể khảm bao gồm, ví dụ, việc liên kết (trực tiếp hoặc gián tiếp) một chuỗi (ví dụ chuỗi miền biến đổi chuỗi nặng hoặc miền biến đổi chuỗi nhẹ) của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với miền multime hóa. Thông thường, miền multime hóa được liên kết với miền chuỗi nặng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các polypeptit thể khảm này có thể được tạo ra như các protein dung hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp để dung hợp axit nucleic mã hóa chuỗi kháng thể với axit nucleic mã hóa miền multime hóa.

Đối với kháng thể dẫn xuất đa trị và/hoặc có nhiều vị trí đặc hiệu theo sáng chế, ít nhất một phần tử multime hóa là kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với miền multime hóa. Multime cùng loại hay khác loại của các polypeptit có thể được tạo ra từ sự biểu hiện đồng thời của polypeptit thể khảm riêng biệt. Các polypeptit thể khảm thứ nhất và thứ hai có thể là giống hoặc khác nhau.

Nói chung, miền multime hóa bao gồm polypeptit bất kỳ có khả năng tạo thành sự tương tác protein-protein ổn định với polypeptit khác. Các miền multime hóa có thể tương tác, ví dụ, qua trình tự globulin miễn dịch (ví dụ miền Fc), vùng dây kéo leuxin, vùng kỵ nước, vùng ưa nước, hoặc thiol tự do mà tạo thành liên phân tử liên kết đisulfua giữa phân tử khảm của multime cùng loại hay khác loại. Ngoài ra, miền multime hóa có thể bao gồm trình tự axit amin gồm đoạn phồng lên bổ sung với trình tự axit amin gồm lỗ hoặc túi, như được mô tả, ví dụ, trong US 5,731,168. Các vùng multime hóa này có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền sao cho sự tương tác trong không gian không chỉ tăng cường sự tương tác ổn định, mà còn thúc đẩy sự tạo thành dị đime và đồng đime từ hỗn hợp của các monome khảm.

Trong một số ví dụ, đa trị và/hoặc kháng thể có nhiều vị trí đặc hiệu được tạo ra bằng việc liên kết hai mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV qua miền multime hóa. Trong các ví dụ này, ít nhất một trong số các mảnh liên kết kháng nguyên thu được từ

kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, như, 58c5 hoặc sc5.

Polypeptit liên kết kháng nguyên, như mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV, có thể được tiếp hợp với miền multime hóa để tạo thành polypeptit thể khảm. Đối với các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV chứa nhiều hơn một chuỗi (ví dụ, chuỗi miền biến đổi chuỗi nặng và miền biến đổi chuỗi nhẹ), miền multime hóa có thể được tiếp hợp với một trong số các chuỗi, thường là chuỗi nặng. Mảnh liên kết kháng nguyên thường được liên kết với miền multime hóa thường qua đầu N hoặc C của nó với đầu N hoặc C của miền multime hóa. Thông thường, miền multime hóa được tiếp hợp với đầu C của mảnh liên kết kháng nguyên (ví dụ, đầu C của kháng thể sợi đơn hoặc đầu C của một chuỗi của mảnh liên kết kháng nguyên). Việc liên kết có thể trực tiếp hoặc gián tiếp qua phần tử liên kết. Ngoài ra, polypeptit thể khảm có thể là protein dung hợp hoặc có thể được tạo thành bởi liên kết hóa học, như qua sự tương tác cộng hóa trị hoặc phi cộng hóa trị. Ví dụ, khi điều chế polypeptit thể khảm chứa miền multime hóa, axit nucleic mã hóa toàn bộ hoặc một phần của mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV có thể được liên kết theo cách có điều khiển với axit nucleic mã hóa trình tự miền multime hóa, trực tiếp hoặc gián tiếp hoặc tùy ý qua miền liên kết.Thông thường, cấu trúc mã hoá protein khảm trong đó đầu C của mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV (hoặc chuỗi đơn của mảnh liên kết kháng nguyên) được nối với đầu N của miền multime hóa.

Kháng thể đa trị theo sáng chế chứa hai protein thể khảm được tạo ra bằng liên kết, trực tiếp hoặc gián tiếp, hai các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV giống hoặc khác nhau một cách trực tiếp hoặc gián tiếp với miền multime hóa. Trong một số ví dụ, trong đó miền multime hóa là polypeptit, thể dung hợp gen mã hóa cho mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV (hoặc chuỗi đơn của mảnh liên kết kháng nguyên) polypeptit thể khảm miền multime hóa được cài xen vào vectơ biểu hiện thích hợp. Các protein thể khảm miền multime hóa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV tạo thành có thể được biểu hiện trong tế bào chủ được biến nạp với vectơ biểu hiện tái tổ hợp, và được phép lắp ráp vào multime, trong đó tương tác miền multime hóa để tạo thành kháng thể đa trị. Liên kết hóa học của miền multime hóa với các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng hai gốc khác nhau phần tử liên kết như đây. Trong một số ví dụ, kháng thể đa trị là kháng thể có

nhiều vị trí đặc hiệu mà thu được từ hai hoặc hơn hai các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV mà liên kết với epitop khác nhau.

Các polypeptit thể khảm thu được, và kháng thể đa trị được tạo ra từ đó, có thể được tinh chế bằng thích hợp phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như, sắc ký ái lực trên cột protein A hoặc protein G. Trong đó hai phân tử axit nucleic mã hóa cho các polypeptit thể khảm liên kết kháng nguyên kháng RSV khác nhau được biến nạp vào các tế bào, tạo thành đime giống nhau và khác nhau sẽ xảy ra. Các điều kiện để biểu hiện có thể được điều chỉnh sao cho sự tạo thành dị đime ưu thế hơn sự tạo thành đồng đime.

(a) Miền globulin miễn dịch

Miền multime hóa bao gồm miền chứa gốc thiol tự do có khả năng cho phản ứng để tạo thành liên phân tử liên kết đisulfua với miền multime hóa của trình tự axit amin bổ sung. Ví dụ, miền multime hóa có thể bao gồm một phần của phân tử globulin miễn dịch, như từ IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA, IgD, IgM, và IgE. Nói chung, một phần của globulin miễn dịch được chọn để sử dụng làm miền multime hóa là vùng bảo toàn (Fc). Việc tổng hợp các protein dung hợp chứa các polypeptit được dung hợp vào phần khác nhau của các polypeptit thu được từ kháng thể, bao gồm miền Fc, đã được mô tả (xem, ví dụ Ashkenazi et al. (1991) PNAS 88: 10535; Byrn et al. (1990) Nature, 344:677; và Hollenbaugh và Aruffo, (1992) "Construction of Immunoglobulin Fusion Protein" trong Current Protocols in Immunology, Suppl. 4, pp. 10,19,1-10,19,11).

Ở người, có năm isotyp kháng thể được phân loại dựa trên chuỗi nặng của chúng được biểu thị là delta (δ), gama (γ), mu (μ), alpha (α) và epsilon (ε),lần lượt tạo ra các lớp kháng thể IgD, IgG, IgM, IgA, và IgE. Các nhóm IgA và IgG có chứa các phân lớp IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Sự khác biệt trình tự giữa chuỗi nặng của globulin miễn dịch tạo ra các isotyp khác nhau khác biệt về, ví dụ, số lượng miền bảo toàn (C), sự có mặt của vùng bản lề, và số lượng và vị trí của liên kết đisulfua liên chuỗi. Ví dụ, chuỗi nặng IgM và IgE có chứa miền nhiều C (C4), thay thế vùng bản lề. Vùng Fc của IgG, IgD, và IgA bắt cặp với nhau qua miền Cγ3, Cδ3, và Cα3 của chúng, trong đó vùng Fc của IgM và IgE đime hóa qua miền Cμ4 và Cε4 của chúng. IgM và IgA tạo thành cấu trúc đa trị tương ứng với 10 và 4 vị trí liên kết kháng nguyên.

Các polypeptit thể khảm liên kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các polypeptit globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ (tức là bao gồm tất cả các miền globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ). Trong một số ví dụ, polypeptit thể khảm liên kết kháng nguyên ngắn hơn chiều dài đầy đủ (ví dụ, polypeptit thể khảm có thể chứa miền liên kết kháng nguyên và một hoặc nhiều miền globulin miễn dịch để multime hóa, trong đó polypeptit thể khảm không phải là globulin miễn dịch có chiều dài đầy đủ). Trong một số ví dụ, kháng RSV liên kết kháng nguyên các polypeptit thể khảm được lắp ráp thành kháng thể hoá trị một hoặc kháng thể đa trị giống hoặc khác nhau, như hóa trị hai, hóa trị ba, hóa trị bốn, hóa trị năm, hóa trị sáu, hóa trị bảy hoặc kháng thể hóa trị cao hơn. Chuỗi hoặc đơn vị bazơ của các cấu trúc khác nhau (ví dụ, một more khác loại vùng bảo toàn hoặc miền) có thể lắp ráp kháng thể đa trị giống hoặc khác nhau hoặc kháng thế hoá trị một. Các polypeptit thể khảm liên kết kháng nguyên kháng RSV có thể dễ dàng được tạo ra và được tiết bởi các tế bào động vật có vú được biến nạp với phân tử axit nucleic thích hợp. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều phân tử dung hợp axit nucleic có thể được biến nạp vào tế bào chủ để sản xuất kháng thể đa trị trong đó phần liên kết kháng nguyên kháng RSV của kháng thể đa trị là giống hoặc khác nhau. Thông thường, ít nhất một trong số phần liên kết kháng nguyên kháng RSV của kháng thể đa trị thu được từ kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, như, 58c5 hoặc sc5.

(i) Miền Fc

Miền multime hóa ví dụ mà có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể đa trị và/hoặc kháng thể đặc hiệu phức chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV theo sáng chế bao gồm các polypeptit thu được từ vùng bảo toàn chuỗi nặng hoặc miền của phân tử globulin miễn dịch được chọn. Trình tự ví dụ của vùng bảo toàn chuỗi nặng đối với kiểu phụ IgG người được nêu trong SEQ ID NO:1601 (IgG1), SEQ ID NO:1602 (IgG2), SEQ ID NO:1603 (IgG3), và SEQ ID NO:1604 (IgG4). Ví dụ, đối với vùng bảo toàn chuỗi nặng ví dụ nêu trong SEQ ID NO:1601, miền C_H1 tương ứng với axit amin 1-103, vùng bản lề tương ứng với axit amin 104-119, miền C_H2 tương ứng với axit amin 120-223, và miền C_H3 tương ứng với axit amin 224-330.

Trong một ví dụ, protein khảm polypeptit globulin miễn dịch có thể bao gồm vùng Fc của polypeptit globulin miễn dịch. Thông thường, dạng dung hợp này giữ lại ít nhất bản lề có hoạt tính chức năng, miền C_H2 và C_H3 của vùng bảo toàn của chuỗi

nặng globulin miễn dịch. Ví dụ, trình tự Fc chiều dài đầy đủ của IgG1 bao gồm axit amin 104-330 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1601. Trình tự Fc được lấy làm ví dụ cho hIgG1 được nêu trong SEQ ID NO:1605, và chứa trình tự bản lề tương ứng với axit amin 104-119 của SEQ ID NO:1601, và trình tự đầy đủ đối với miền C_H2 và C_H3 như nêu trong SEQ ID NO:1601. Polypeptit Fc được lấy làm ví dụ khác được nêu trong đơn PCT WO 93/10151, và là polypeptit sợi đơn kéo dài từ vùng bản lề đầu N đến đầu C tự nhiên của vùng Fc của kháng thể IgG1 người (SEQ ID NO:1606). Vị trí chính xác mà tại đó được tạo ra là không quan trọng: các vị trí cụ thể đã được biết rõ trong lĩnh vực và có thể được chọn để tối ưu hóa hoạt tính sinh học, sự tiết, hoặc đặc điểm liên kết của polypeptit khảm liên kết kháng nguyên kháng RSV. Ví dụ, trình tự polypeptit Fc được lấy làm ví dụ khác bắt đầu ở axit amin C109 hoặc P113 của trình tự nêu trong SEQ ID NO:1601 (ví dụ xem tài liệu US 2006/0024298).

Ngoài hIgG1 Fc, vùng Fc khác cũng có thể được bao gồm trong polypeptit khảm liên kết kháng nguyên kháng RSV theo sáng chế. Ví dụ, thể dung hợp Fc có thể chứa trình tự globulin miễn dịch mà về cơ bản được mã hóa bằng gen globulin miễn dịch thuộc vào nhóm bất kỳ trong số các lớp kháng thể, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các lớp IgG (bao gồm các phân lớp IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 của người), IgA (bao gồm các phân lớp IgA1 và IgA2 của người), IgD, IgE, và IgM của kháng thể.

Trong một số ví dụ, miền Fc có thể được chọn dựa trên các đặc tính chức năng miền, như ví dụ, chức năng phản ứng lại với kích thích của miền Fc trong việc làm trung gian đáp ứng miễn dịch. Ví dụ, khi chức năng phản ứng lại với kích thích được điều tiết bởi sự tương tác Fc/FcγR được làm giảm đến mức tối thiểu, sự dung hợp với isotyp IgG mà phục hồi kém các tế bào bổ sung hoặc đáp ứng, như ví dụ, Fc của IgG2 hoặc IgG4, có thể được sử dụng.

Miền Fc được cải biến cũng được dự kiến ở đây để sử dụng trong thể khảm với các mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV, ví dụ xem tài liệu US 7,217,797; và US 2006/0198840, 2006/0024298 và 2008/0287657; và công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2005/063816 về sự cải biến ví dụ. Sự cải biến axit amin được lấy làm ví dụ của miền Fc cũng theo sáng chế.

Thông thường, kháng thể lưỡng trị là đime của hai thể ghép protein được tạo ra bằng cách liên kết, trực tiếp hoặc gián tiếp, hai mảnh liên kết kháng nguyên kháng

RSV giống nhau hoặc khác nhau với polypeptit Fc. Trong một số ví dụ, thể dung hợp gen mã hóa cho protein khảm được cài xen vào vectơ biểu hiện thích hợp. Các thể ghép protein thu được có thể được biểu hiện trong tế bào chủ được biến nạp với vectơ biểu hiện tái tổ hợp, và cho phép kết hợp lại, trong đó liên kết đisulfua giữa mạch tạo thành giữa gốc Fc để tạo thành kháng thể kháng RSV hoá trị hai. Thông thường, tế bào chủ và hệ biểu hiện là hệ biểu hiện động vật có vú để cho phép glycosyl hoá protein khảm. Các polypeptit khảm thu được chứa gốc Fc, và kháng thể đa trị được tạo ra từ đó, có thể được tinh chế một cách dễ dàng bằng sắc ký ái lực trên các cột Protein A hoặc Protein G. Khi hai axit nucleic mã hóa cho các polypeptit khảm kháng RSV khác nhau được biến nạp vào các tế bào, sự tạo thành của heterođime phải đạt được bằng cách sinh hóa vì phân tử khảm kháng RSV mang miền Fc sẽ cũng được biểu hiện dưới dạng homođime được liên kết bằng đisulfua. Như vậy, homođime có thể được làm giảm trong các điều kiện mà thuận lợi cho sự phá vỡ đisulfua giữa mạch, mà không ảnh hưởng đến đisulfua trong mạch. Thông thường, các monome khảm có tỷ lệ ngoại bào khác nhau được trộn trong các lượng đẳng phân tử và được oxy hóa để tạo thành hỗn hợp của homo- và heterođime. Thành phần của hỗn hợp này được tách bằng kỹ thuật sắc ký.

Theo cách khác, sự tạo thành của heterođime có thể được làm lệch đi bằng cách thiết kế di truyền và biểu hiện phân tử dung hợp liên kết kháng nguyên kháng RSV có chứa mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV, sau đó là miền Fc của hIgG, sau đó là c-jun hoặc khóa kéo leuxin c-fos. Vì khóa kéo leuxin tạo thành chủ yếu là heterođime, chúng có thể được sử dụng để làm cho tạo thành heterođime khi mong muốn. Các polypeptit khảm kháng RSV chứa vùng Fc cũng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để bao gồm thẻ có chelat kim loại hoặc epitop khác. Miền được gắn thẻ có thể được sử dụng để tinh chế nhanh bằng sắc ký kim loại-chelat, và/hoặc bằng kháng thể, để cho phép phát hiện bằng thẩm tách westen, kết tủa miễn dịch, hoặc tiêu hao/phong bế hoạt tính trong thử nghiệm sinh học.

D. CẢI BIẾN BỔ SUNG CỦA KHÁNG THỂ KHÁNG RSV

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được cải biến thêm. Sự cải biến của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên có thể cải thiện một hoặc nhiều tính chất của kháng thể, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm độ miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh liên kết

kháng nguyên, cải thiện chu kỳ bán thải của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên, như làm giảm độ nhạy cảm đối với sự phân giải protein và/hoặc làm giảm độ nhạy cảm đối với sự oxy hóa, và làm thay đổi hoặc cải thiện các tính chất liên kết của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các cải biến ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự cải biến của trình tự axit amin bậc một của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và sự thay đổi của sự cải biến sau dịch mã của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Sự cải biến sau dịch mã ví dụ bao gồm, ví dụ, sự glycosyl hoá, sự axetyl hóa, sự PEG hóa, sự phosphoryl hóa, sự amit hóa, sự tạo dẫn xuất với nhóm bảo vệ/phong bế, sự cắt phân giải protein, liên kết với phối tử tế bào hoặc protein khác. sự cải biến ví dụ khác bao gồm sự gắn của một hoặc nhiều peptit khác loại vào kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để làm thay đổi hoặc cải thiện một hoặc nhiều tính chất của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Nói chung, sự cải biến không dẫn đến độ miễn dịch được tăng lên của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc ảnh hưởng bất lợi đáng kể đến liên kết kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với RSV. Các phương pháp đánh giá liên kết được cải biến của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với protein F RSV theo sáng chế và đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, kháng thể được cải biến hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được thử nghiệm đối với liên kết với protein F RSV bằng các phương pháp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ELISA, cộng hưởng plasmon bề mặt (SPR), hoặc thông qua thử nghiệm vi chuẩn độ *in vitro*.

Được mô tả trong sáng chế là phương pháp cải thiện chu kỳ bán thải của kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Việc làm tăng chu kỳ bán thải của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể làm tăng tác dụng trị liệu của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và cho phép sử dụng ở tần suất nhỏ hơn kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để phòng ngừa và/hoặc điều trị, như ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV, ngăn ngừa, điều trị, và/hoặc làm nhẹ bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV, hoặc làm giảm thời gian mắc bệnh nhiễm RSV.

Sự cải biến của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của

chúng được tạo ra ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều sự thế axit amin, sự bớt hoặc sự thêm, từ đột biến tự nhiên hoặc thao tác nhân tạo từ kháng thể bố mẹ. Các phương pháp cải biến ác polypeptit, như kháng thể, là đã biết trong lĩnh vực và có thể được sử dụng để cải biến kháng thể bất kỳ hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, các tính chất dược động học của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tăng cường thông qua sự cải biến Fc bằng kỹ thuật đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Kỹ thuật tiêu chuẩn đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng để đưa đột biến vào trong phân tử nucleotit mã hóa cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế để sản xuất polypeptit với một hoặc nhiều sự thế axit amin. Được lấy làm ví dụ kỹ thuật để đưa đột biến bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự gây đột biến nhắm đến vị trí và sự gây đột biến thông qua PCR.

Kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được cải biến bằng sự gắn của peptit khác loại để tạo điều kiện thuận lợi cho sự tinh chế. Nói chung các peptit này được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp chứa kháng thể được ngưng tụ thành peptit ở đầu C hoặc N của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Peptit được lấy làm ví dụ thường được sử dụng để tinh chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit hexa-histiđin, peptit hemagglutinin (HA), và peptit gắn thẻ cờ (ví dụ xem tài liệu Wilson et al. (1984) Cell 37:767; Witzgall et al. (1994) Anal Biochem 223:2, 291-8). Sự dung hợp không nhất thiết phải là trực tiếp mà có thể xảy ra thông qua liên kết peptit. Trong một số ví dụ, liên kết peptit chứa vị trí phân cắt proteaza mà cho phép việc loại bỏ tinh chế peptit sau khi tinh chế bằng cách phân cắt bằng proteaza mà có thể nhận biết đặc hiệu vị trí phân cắt proteaza.

Kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế cũng có thể được cải biến bằng sự gắn của polypeptit khác loại mà nhắm đích kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên vào loại tế bào cụ thể (ví dụ, các tế bào biểu mô hô hấp), *in vitro* hoặc *in vivo*. Trong một số ví dụ kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được nhắm đích vào loại tế bào cụ thể bằng cách dung hợp hoặc kết hợp kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng vào kháng thể đặc hiệu đối với thụ thể bề mặt tế bào cụ thể hoặc polypeptit

khác mà tương tác với thụ thể tế bào đặc hiệu.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được nhắm đích vào bề mặt tế bào đích và/hoặc được hấp thụ bởi tế bào đích bằng cách dung hợp hoặc kết hợp kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng vào peptit mà liên kết với glycoprotein bề mặt tế bào, như miền tải nạp protein (ví dụ, peptit TAT). Miền tải nạp protein ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, PTD thu được từ các protein như virut suy giảm miễn dịch người 1 (HIV-1) TAT (Ruben *et al.* (1989) J. Virol. 63:1-8; ví dụ, SEQ ID NO: 1571-1582, như ví dụ, GRKKRRQRRR (TAT 48-57) SEQ ID NO:1575)), ecpet virut tegument protein VP22 (Elliott and O'Hare (1997) Cell 88:223-233; ví dụ, SEQ ID NO: 1587), protein homeotic của protein Drosophila melanogaster Antennapedia (Antp) (Penetratin PTD; Derossi et al. (1996) J. Biol. Chem. 271:18188-18193; ví dụ, SEQ ID NO: 1556-1559), protegrin 1 (PG-1) peptit kháng khuẩn SynB (ví dụ, SynB1, SynB3, và Syn B4; Kokryakov et al. (1993) FEBS Lett. 327:231-236; ví dụ, SEQ ID NO: 1568-1570, lần lượt) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (Jans (1994) FASEB J. 8:841-847; ví dụ, SEQ ID NO: 1552). PTD cũng bao gồm PTD tổng hợp, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit polyarginin (Futaki et al. (2003) J. Mol. Recognit. 16:260-264; Suzuki et al. (2001) J. Biol. Chem. 276:5836-5840; ví dụ SEQ ID NO: 1560-1561), chất vận chuyển (Pooga et al. (1988) FASEB J. 12:67–77; Pooga et al. (2001) FASEB J. 15:1451–1453; ví dụ, SEQ ID NO: 1583-1586), MAP (Oehlke et al. (1998) Biochim. Biophys. Acta. 1414:127–139; ví dụ, SEQ ID NO: 1550), KALA (Wyman et al. (1997) Sinh hóa 36:3008–3017; ví dụ, SEQ ID NO: 1548) và peptit cation khác, như, ví dụ, các peptit β-cation khác (Akkarawongsa et al. (2008) Antimicrob. Agents and Chemical. 52(6):2120-2129).

Kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể được cải biến bằng sự gắn của gốc chẩn đoán và/hoặc trị liệu vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó. Kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể được cải biến bằng sự gắn cộng hóa trị của loại phân tử bất kỳ, như phân tử chẩn đoán hoặc trị liệu, vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó sao cho sự gắn cộng hóa trị nhưng không ngăn cản kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó khỏi liên kết với epitop tương ứng của nó. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có

thể được cải biến thêm bằng sự gắn cộng hóa trị của phân tử sao cho sự gắn cộng hóa trị không ngăn ngừa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó khỏi liên kết với RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó có thể được ngưng tụ tái tổ hợp vào polypeptit khác loại ở đầu N hoặc đầu C hoặc được kết hợp bằng cách hóa học, bao gồm kết hợp cộng hóa trị và không cộng hóa trị, với polypeptit khác loại hoặc hợp phần khác. Ví dụ, polypeptit khác loại hoặc hợp phần có thể là polypeptit chẩn đoán hoặc gốc chẩn đoán khác hoặc polypeptit trị liệu hoặc gốc trị liệu khác. Gốc chẩn đoán và trị liệu ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc, radionucleotit, độc tố, phân tử phát huỳnh quang (xem tài liệu, ví dụ, WO 92/08495; WO 91/14438; WO 89/12624; US 5,314,995; và EP 396,387). Các polypeptit chẩn đoán hoặc gốc chẩn đoán có thể được sử dụng, ví dụ, dưới dạng nhãn để phát hiện *in vivo* hoặc *in vitro*. Các polypeptit trị liệu hoặc gốc trị liệu có thể được sử dụng, ví dụ, để trị liệu bệnh nhiễm virut, như bệnh nhiễm RSV, hoặc để điều trị một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm virut.

Các protein dung hợp khác của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế có thể được tạo ra bằng kỹ thuật sắp xếp lại gen, sắp xếp lại motif, sắp xếp lại exon, và/hoặc sắp xếp lại codon (được gọi chung là "sắp xếp lại ADN"). Sắp xếp lại ADN có thể được sử dụng để làm thay đổi hoạt tính của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế, ví dụ, để sản xuất kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với ái lực cao hơn và tốc độ phân hủy thấp hơn (nói chung, xem tài liệu: US 5,605,793; US 5,811,238; US 5,830,721; US 5,834,252; và US 5,837,458, và Patten et al. (1997) Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama (1998) Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson et al., (1999) J. Mol. Biol. 287:265-76; và Lorenzo và Blasco (1998) Biotechniques 24(2):308-13).

Kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng có thể được gắn vào chất mang rắn, mà là hữu ích để thử nghiệm miễn dịch hoặc tinh chế kháng nguyên đích. Chất mang rắn được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thủy tinh, xenluloza, polyacrylamit, nylon, polystyren, polyvinyl clorrua hoặc polypropylen.

1. Sự cải biến để làm giảm độ miễn dịch

Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được cải biến thêm để làm giảm độ miễn dịch ở đối tượng, như người. Ví dụ, một hoặc nhiều axit amin trong kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được cải biến để làm thay đổi epitop tiềm năng đối vớicác tế bào T người để loại trừ hoặc làm giảm độ miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng khi được tiếp xúc với hệ miễn dịch của đối tượng. Các cải biến ví dụ bao gồm sự thế, sự bớt và sự cài xen của một hoặc nhiều axit amin, mà loại trừ hoặc làm giảm độ miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Nói chung, sự cải biến này không làm thay đổi độ đặc hiệu liên kết của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng đối với kháng nguyên tương ứng của nó. Việc làm giảm độ miễn dịch của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể cải thiện một hoặc nhiều tính chất của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, như, ví dụ, cải thiện hiệu quả trị liệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và/hoặc việc làm tăng chu kỳ bán thải của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng *in vivo*.

2. Sự cải biến Fc

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể chứa vùng Fc kiểu dại hoặc được cải biến. Như được nêu theo sáng chế, vùng Fc có thể được liên kết với mảnh liên kết kháng nguyên kháng RSV theo sáng chế, như, ví dụ, 58c5 hoặc sc5, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên thu được từ 58c5 hoặc sc5. Trong một số ví dụ, vùng Fc có thể được cải biến để làm thay đổi một hoặc nhiều tính chất của polypeptit Fc. Ví dụ, vùng Fc có thể được cải biến để làm thay đổi (tức là nhiều hơn hoặc ít hơn) chức năng phản ứng lại với kích thích được so sánh với chức năng phản ứng lại với kích thích của vùng Fc của chuỗi nặng globulin miễn dịch kiểu dại. Vùng Fc của kháng thể tương tác với một số thụ thể Fc, và các phối tử, truyền dãy các khả năng thực hiện chức năng quan trọng được gọi là chức năng phản ứng lại với kích thích. Chức năng phản ứng lại với kích thích Fc bao gồm, ví dụ, liên kết thụ thể Fc, cố định bổ thể, và hoạt tính làm tiêu tan tế bào T (ví dụ xem tài liệu US 6,136,310). Các phương pháp thử nghiệm hoạt tính làm tiêu tan tế bào T, chức năng phản ứng lại với kích thích Fc, và độ ổn định kháng thể là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, vùng Fc của phân tử IgG tương tác với FcγR. Các thụ thể này được biểu hiện trong nhiều tế bào miễn dịch, bao gồm ví dụ, bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào, bạch cầu

trung tính, tế bào hình cây, tế bào ưa axit, tế bào mast, tiểu cầu, Tế bào B, tế bào lympho hạt lớn, tế bào Langerhans, tế bào giết tự nhiên (NK), và tế bào Tγδ. Sự tạo thành của phức hợp Fc/FcγR tuyển chọn các tế bào đáp ứng với vị trí của kháng nguyên được liên kết, thường dẫn đến việc truyền tín hiệu sự kiện trong tế bào và đáp ứng miễn dịch tiếp theo quan trọng như giải phóng chất điều tiết viêm, sự hoạt hóa tế bào B, thực ẩm bào, thực bào, và sự tấn công gây độc tế bào. Khả năng để làm trung gian chức năng phản ứng lại với kích thích gây độc tế bào và thực bào là cơ chế tiềm năng mà nhờ đó kháng thể phá hoại các tế bào đích. Việc nhận ra và phân giải kháng thể liên kết trên tế bào đích bằng các tế bào gây độc tế bào mà biểu hiện FcγR được gọi là gây độc tế bào qua trung qua tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Thụ thể Fc khác đối với các isotyp kháng thể khác nhau bao gồm FcεR (IgE), FcαR (IgA), và FcμR (IgM).

Như vậy, miền Fc được cải biến có thể có ái lực thay đổi, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ái lực được tăng lên hoặc ái lực thấp hoặc không có ái lực đối với thụ thể Fc. Ví dụ, các phân lớp IgG khác nhau có ái lực khác nhau đối với FcγR, với IgG1 và IgG3 thường liên kết với thụ thể về cơ bản là tốt hơn so với IgG2 và IgG4. Ngoài ra, các FcγR khác nhau làm trung gian các chức năng phản ứng lại với kích thích khác nhau. FcγR1, FcγRIIa/c, và FcγRIIIa là chất điều hòa dương của phức hợp miễn dịch được kích hoạt sự hoạt hóa, đặc trưng ở chỗ có miền nội bào có motif hoạt hóa dựa trên tyrosin thụ thể miễn dịch (ITAM). FcγRIIb, tuy nhiên, có motif ức chế dựa trên tyrosin thụ thể miễn dịch (ITIM) và do vậy có tác dụng ức chế. Như vậy, việc làm thay đổi ái lực của vùng Fc đối với thụ thể có thể điều hòa chức năng phản ứng lại với kích thích gây ra bởi miền Fc.

Trong một Ví dụ, vùng Fc được sử dụng mà được cải biến để tối ưu hóa liên kết với FcγR nhất định để làm trung gian tốt hơn chức năng phản ứng lại với kích thích, như ví dụ, gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, ADCC. Vùng Fc được cải biến này có thể chứa sự cải biến ở một hoặc nhiều gốc axit amin (theo Kabat numbering scheme, Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, U.S. Department of Health and Human Services), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vị trí axit amin 249, 252, 259, 262, 268, 271, 273, 277, 280, 281, 285, 287, 296, 300, 317, 323, 343, 345, 346, 349, 351, 352, 353, và 424. Ví dụ, sự cải biến trong vùng Fc có thể được tạo ra tương ứng với một hoặc nhiều trình tự bất kỳ trong số các trình tự G119S,

G119A, S122D, S122E, S122N, S122Q, S122T, K129H, K129Y, D132Y, R138Y, E141Y, T143H, V147I, S150E, H151D, E155Y, E155I, E155H, K157E, G164D, E166L, E166H, S181A, S181D, S187T, S207G, S307I, K209T, K209E, K209D, A210D, A213Y, A213L, A213I, I215D, I215E, I215N, I215Q, E216Y, E216A, K217T, K217F, K217A, và P279L của trình tự IgG1 được lấy làm ví dụ nêu trong SEQ ID NO:1601, hoặc hỗn hợp của chúng. Fc được cải biến chứa các đột biến này có thể có liên kết được tăng cường với FcR như, ví dụ, thụ thể hoạt hóa FcγIIIa và/hoặc có thể có liên kết giảm đi với thụ thể ức chế FcγRIIb (ví dụ xem tài liệu US 2006/0024298). Vùng Fc được cải biến để có liên kết được tăng lên với FcR có thể là hữu hiệu hơn trong việc tạo điều kiện thuận lợi cho sự phá hủy các tế bào nhiễm virut (ví dụ, RSV) ở bệnh nhân.

Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được cải biến thêm để cải thiện ự tương tác của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với thụ thể FcRn để làm tăng chu kỳ bán thải và dược động học *in vivo* của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng (xem tài liệu, ví dụ, US 7,217,797, US 2006/0198840 và US 2008/0287657). FcRn là FcR ở trẻ sơ sinh, việc liên kết của chúng làm tuần hoàn kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được thực bào từ hạt cơ quan nội bào trở lại dòng máu. Quy trình, được kết hợp với sự loại trừ của việc lọc thận do kích thước lớn của phân tử chiều dài đầy đủ, dẫn đến thời gian bán hủy kháng thể huyết thanh mong muốn nằm trong khoảng từ một đến ba tuần. Liên kết Fc với FcRn cũng đóng vai trò trong kháng thể vận chuyển.

Sự cải biến được lấy làm ví dụ của vùng Fc bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, đột biến của Fc được bộc lộ trong US 7,217,797; US 2006/0198840, US 2006/0024298 và US 2008/0287657, và trong WO 2005/063816, như đột biến ở một hoặc nhiều gốc axit amin (Kabat numbering, Kabat et al. (1991)) 251-256, 285-90, 308-314, trong miền C_H2 và/hoặc gốc axit amin 385-389, và 428-436 trong miền C_H3 của vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc, trong đó sự cải biến làm thay đổi ái lực liên kết thụ thể Fc và/hoặc chu kỳ bán thải huyết thanh so với kháng thể không được cải biến hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, miền bảo toàn IgG được cải biến trong vùng Fc ở một hoặc nhiều vị trí axit amin 250, 251, 252, 254, 255, 256, 263, 308, 309, 311, 312 và 314 trong miền C_H2 và/hoặc các vị trí axit amin 385, 386,

387, 389, 428, 433, 434, 436, và 459 trong miền C_H3 của vùng bảo toàn chuỗi nặng IgG. Sự cải biến này tương ứng với axit amin Gly120, Pro121, Ser122, Phe124, Leu125, Phe126, Thr133, Pro174, Arg175, Glu177, Gln178, và Asn180 trong miền C_H2 và axit amin Gln245, Val246, Ser247, Thr249, Ser283, Gly285, Ser286, Phe288, và Met311trong miền C_H3 trong trình tự IgG1 được lấy làm ví dụ nêu trong SEQ ID NO:1601. Trong một số ví dụ, sự cải biến là ở một hoặc nhiều gốc bộc lộ bề mặt, và sự cải biến là sự thay thế bằng gốc có điện tích, độ phân cực hoặc độ kỵ nước tương tự với gốc sẽ được thế.

Các ví dụ cụ thể, vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc được cải biến ở một hoặc nhiều vị trí axit amin 251, 252, 254, 255, và 256 (Kabat numbering), trong đó vị trí 251 được thế bằng Leu hoặc Arg, vị trí 252 được thế bằng Tyr, Phe, Ser, Trp hoặc Thr, vị trí 254 được thế bằng Thr hoặc Ser, vị trí 255 được thế bằng Leu, Gly, Ile hoặc Arg, và/hoặc vị trí 256 được thế bằng Ser, Arg, Gln, Glu, Asp, Ala, Asp hoặc Thr. Trong một số ví dụ, vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc được cải biến ở một hoặc nhiều vị trí axit amin 308, 309, 311, 312, và 314, trong đó vị trí 308 được thế bằng Thr hoặc Ile, vị trí 309 được thế bằng Pro, vị trí 311 được thế bằng serin hoặc Glu, vị trí 312 được thế bằng Asp, và/hoặc vị trí 314 được thế bằng Leu. Trong một số ví dụ, vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc được cải biến ở một hoặc nhiều vị trí axit amin 428, 433, 434, và 436, trong đó vị trí 428 được thế bằng Met, Thr, Leu, Phe, hoặc Ser, vị trí 433 được thế bằng Lys, Arg, Ser, Ile, Pro, Gln, hoặc His, vị trí 434 được thế bằng Phe, Tyr, hoặc His, và/hoặc vị trí 436 được thế bằng His, Asn, Asp, Thr, Lys, Met, hoặc Thr. Trong một số ví dụ, vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc được cải biến ở một hoặc nhiều vị trí axit amin 263 và 459, trong đó vị trí 263 được thế bằng Gln hoặc Glu và/hoặc vị trí 459 được thế bằng Leu hoặc Phe.

Trong một số ví dụ, vùng bảo toàn chuỗi nặng Fc có thể được cải biến để tăng cường liên kết với protein bổ thể C1q. Ngoài việc tương tác với FcRs, Fc cũng tương tác với protein bổ thể C1q để làm trung gian sự gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC). C1q tạo thành phức chất với serin proteaza C1r và C1s để tạo thành phức chất C1. C1q có khả năng liên kết sáu kháng thể, mặc dù liên kết với hai IgG là đủ để hoạt hóa dòng bổ thể. Tương tự với sự tương tác Fc với FcRs, các phân lớp IgG khác nhau có ái lực khác nhau đối với C1q, với IgG1 và IgG3 thường liên kết về cơ bản là tốt hơn so với IgG2 và IgG4. Như vậy, Fc được cải biến có liên kết được tăng lên với C1q có

thể làm trung gian CDC được tăng cường, và có thể tăng cường sự phá huỷ các tế bào bị nhiễm virut (ví dụ RSV). Các cải biến ví dụ trong vùng Fc mà làm tăng liên kết với C1q bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự cải biến axit amin ở các vị trí 345 và 353 (Kabat numbering). Các cải biến ví dụ bao gồm cải biến tương ứng với K209W, K209Y, và E216S trong trình tự IgG1 được lấy làm ví dụ nêu trong SEQ ID NO:1601.

Trong một ví dụ khác, nhiều thể đột biến Fc với sự thế để làm giảm hoặc cắt bỏ liên kết với FcγR cũng đã biết. Các thể đột biến protein này có thể sử dụng trong trường hợp trong đó có nhu cầu làm giảm hoặc loại trừ chức năng phản ứng lại với kích thích được điều tiết bởi Fc. Đây thường là trường hợp trong đó sự đối kháng, nhưng không giết chết tế bào mang kháng nguyên đích là điều mong muốn. Ví dụ về Fc này là thể đột biến protein Fc được bộc lộ trong US 5,457,035, được cải biến ở các vị trí axit amin 248, 249 và 251 (Kabat numbering). Trong trình tự IgG1 được lấy làm ví dụ nêu trong SEQ ID NO:1601, axit amin 117 được cải biến từ Leu thành Ala, axit amin 118 được cải biến từ Leu thành Glu, và axit amin 120 được cải biến từ Gly thành Ala. Đột biến tương tự có thể được tạo ra trong trình tự Fc bất kỳ như, ví dụ, được lấy làm ví dụ trình tự Fc. Thể đột biến protein này thể hiện ái lực giảm đối với thụ thể Fc.

Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để có chứa vùng Fc được cải biến. Ví dụ, phương pháp dung hợp hoặc kết hợp polypeptit vào vùng bảo toàn của kháng thể (tức là tạo ra protein dung hợp Fc) là đã biết trong lĩnh vực và được bộc lộ trong, ví dụ, US 5,336,603, US 5,622,929, US 5,359,046, US 5,349,053, US 5,447,851, US 5,723,125, US 5,783,181, US 5,908,626, US 5,844,095, và US 5,112,946; EP 307,434; EP 367,166; EP 394,827; WO 91/06570, WO 96/04388, WO 96/22024, WO 97/34631, và WO 99/04813; Ashkenazi et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535-10539; Traunecker et al. (1988) Nature 331:84-86; Zheng et al. (1995) J. Immunol. 154:5590-5600; và Vil et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337-11341 (1992) và được mô tả theo sáng chế. Trong một số ví dụ, được cải biến vùng Fc có một hoặc nhiều sự cải biến mà làm tăng ái lực liên kết FcRn và/hoặc cải thiện chu kỳ bán thải có thể được ngưng tụ thành kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế.

3. PEG hóa

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tiếp hợp với phân tử polyme như polyetylen glycol (PEG) khối lượng phân tử cao để làm tăng chu kỳ bán thải và/hoặc cải thiện hồ sơ dược động học của chúng. Việc nối có thể được tiến hành bằng kỹ thuật đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Việc nối kháng thể trị liệu với PEG được thực hiện để tăng cường dược động học mà không làm ảnh hưởng đến chức năng (xem tài liệu, ví dụ, Deckert et al., Int. J. Cancer 87: 382-390, 2000; Knight et al., Platelets 15: 409-418, 2004; Leong et al., Cytokine 16: 106-119, 2001; và Yang et al., Protein Eng. 16: 761-770, 2003). PEG có thể được gắn vào kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên với hoặc không với liên kết đa chức thông qua sự nối đặc hiệu vị trí của PEG với đầu N- hoặc C- của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên hoặc thông qua nhóm epsilon-amino có mặt trên gốc lysin. Sự tạo dẫn xuất polyme mạch thẳng hoặc mạch nhánh mà dẫn đến sự mất tối thiểu của hoạt tính sinh học có thể được sử dụng. Mức độ nối có thể được theo dõi bằng SDS-PAGE và phổ khối để đảm bảo sự nối thích hợp của phân tử PEG với kháng thể. PEG không phản ứng có thể được tách ra khỏi thể dung hợp kháng thể-PEG bằng cách, ví dụ, sắc ký loại trừ kích thước hoặc trao đổi ion. kháng thể được tạo dẫn xuất PEG hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được thử nghiệm về hoạt tính liên kết với kháng nguyên RSV cũng như về hiệu quả *in vivo* bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch được mô tả ở đây.

4. Nối gốc có thể phát hiện được

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV và mảnh kháng thể theo sáng chế có thể được cải biến thêm bằng cách nối với gốc có thể phát hiện được. Gốc có thể phát hiện có thể được phát hiện trực tiếp hoặc gián tiếp. Phụ thuộc vào gốc có thể phát hiện được được chọn, gốc có thể phát hiện được có thể được phát hiện *in vivo* và/hoặc *in vitro*. Gốc có thể phát hiện có thể được sử dụng, ví dụ, trong các phương pháp chẩn đoán phát hiện sự bộc lộ với RSV hoặc sự định vị của RSV hoặc thử nghiệm liên kết để xác định ái lực liên kết của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng đối với RSV. Gốc có thể phát hiện cũng có thể được sử dụng trong phương pháp điều chế kháng thể kháng RSV, như, ví dụ, tinh chế kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Thông thường, gốc có thể phát hiện được được chọn sao cho sự nối của gốc có thể phát hiện được không gây trở ngại với liên kết kháng thể hoặc

mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với epitop đích. Nói chung, việc lựa chọn gốc có thể phát hiện được tùy thuộc vào độ nhạy cần thiết, sự nới lỏng của sự nối với hợp chất, yêu cầu độ ổn định, dụng cụ có sẵn, và quy định bố trí. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã quen thuộc với các nhãn hiệu và có thể xác định nhãn có thể phát hiện được thích hợp và tương thích với thử nghiệm được sử dụng. Các phương pháp gắn nhãn kháng thể với gốc có thể phát hiện được là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, phương pháp tái tổ hợp và hóa học.

Gốc có thể phát hiện được có thể là nguyên liệu bất kỳ có tính chất hóa học hoặc vật lý có thể phát hiện được. Nhãn có thể phát hiện được này đã được phát triển trong lĩnh vực thử nghiệm miễn dịch và, nhìn chung, hầu hết các nhãn có thể sử dụng trong các phương pháp này có thể được áp dụng trong các phương pháp được đưa ra. Như vậy, nhãn là hợp phần bất kỳ có thể phát hiện được bằng phương tiện kính quang phổ, quang hóa, sinh hóa, hóa miễn dịch, điện, quang học hoặc hóa học. Nhãn hữu dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc nhuộm phát huỳnh quang (ví dụ, isothioxyanat phát huỳnh quang, đỏ Texas, rhodamin, và chất tương tự), chất đánh dấu phóng xạ (ví dụ, ^{3}H, ^{125}I, ^{35}S, ^{14}C, hoặc ^{32}P), cụ thể là, chất đồng vị phóng xạ phát tia gama và positron (ví dụ, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{162}Dy, ^{52}Cr, và ^{56}Fe), ion kim loại (ví dụ, ^{111}In, ^{97}Ru, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{72}As, ^{89}Zr, và ^{201}Tl), enzym (ví dụ cho mỗi oxidaza cây cải ngựa, phosphataza kiềm và chất khác thường được sử dụng trong ELISA), chất truyền điện tử (ví dụ bao gồm protein và hợp chất kim loại liên kết), nhãn phát quang và phát quang hóa học (ví dụ, luxiferin và 2,3-đihyđrophtahlazinedion, ví dụ luminol), hạt từ tính (ví dụ, DYNABEADS™), và nhãn đo nhiệt lượng như keo vàng hoặc thủy tinh màu hoặc hạt nhựa (ví dụ, polystyren, polypropylen, nhựa mủ, v.v.). Về các nhãn hoặc hệ tạo tín hiệu khác nhau mà có thể được sử dụng, ví dụ xem tài liệu US 4,391,904.

5. Nối gốc trị liệu

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được cải biến thêm bằng cách nối với gốc trị liệu. được lấy làm ví dụ gốc trị liệu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độc tố tế bào (ví dụ, chất kìm hãm tế bà hoặc diệt tế bào), chất trị liệu hoặc phóng xạ ion kim loại (ví dụ, chất phát tia alpha). Độc tố tế bào hoặc chất gây độc tế bào được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bất kỳ mà là gây hại cho các tế bào, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxol, xytochalasin B, gramixidin D, ethiđi bromua, emetin,

mitomyxin, etoposit, tenoposit, vincristin, vinblastin, colchicin, đoxorubixin, daunorubicin, đihyđroxy anthracin dion, mitoxantron, mithramyxin, actinomyxin D, 1-đehyđrotestosteron, glucocorticoit, procain, tetracain, lidocain, propranolol, và puromyxin và các chất tương tự hoặc chất đồng đẳng của chúng. Chất trị liệu được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống chuyển hoá (ví dụ, metotrexat, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, xytarabin, 5-florouraxil decarbazin), chất alkyl hóa (ví dụ, mecloetamin, thioepa clorambuxil, melphalan, carmustin (BSNU) và lomustin (CCNU), xyclothosphamit, busulfan, đibromomanitol, streptozotocin, mitomyxin C, và cis-điclođiamin platin (II) (DDP) xisplatin), antraxyclin (ví dụ, daunorubicin (trước đây gọi là daunomyxin) và đoxorubixin), chất kháng sinh (ví dụ, dactinomyxin (trước đây gọi là actinomyxin), bleomyxin, mithramyxin, và anthramyxin (AMC)), chất chống gián phân (ví dụ, vincristin và vinblastin), và chất kháng virut, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tương tự nucleosit, như zidovudin, axyclovir, gangxyclovir, vidarabin, idoxuriđin, trifluriđin, và Ribavirin; foscamet, amantadin, rimantadin, saquinavir, indinavir, ritonavir, và alpha-interferon.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được cải biến thêm bằng cách nối với gốc trị liệu mà là polypeptit trị liệu. Các polypeptit trị liệu được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độc tố, như abrin, ricin A, ngoại độc tố pseudomonas, hoặc độc tố bệnh bạch cầu; hoặc chất kích thích miễn dịch, như xytokin, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, interferon (ví dụ, IFN-α,β, γ, ω), lymphokin, yếu tố tăng trưởng chất tạo máu, như, ví dụ, GM-CSF (yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào hạt), interleukin-2 (IL-2), interleukin-3 (IL-3), interleukin-4 (IL-4), interleukin-7 (IL-7), interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12), interleukin-14 (IL-14), và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

6. Sự cải biến để cải thiện độ đặc hiệu liên kết

Độ đặc hiệu liên kết của kháng thể kháng RSV và mảnh kháng thể được đề xuất có thể được thay đổi hoặc được cải thiện bằng kỹ thuật, như biểu hiện thực khuẩn thể. Các phương pháp biểu hiện thực khuẩn thể nói chung bao gồm việc sử dụng hệ vectơ biểu hiện bề mặt thuẹc khuẩn thể sợi (phagemit) để tách dòng và biểu hiện các loại kháng thể của thư viện. Các hệ tách dòng phagemit khác nhau để sản xuất thư viện tổ hợp đã được mô tả bởi các tác giả khác. Xem tài liệu, ví dụ điều chế thư viện kháng thể tổ hợp trên Phagemid như được nêu trong tài liệu Kang et al., (1991) Proc. Natl.

Acad. Sci., USA, 88:4363-4366; Barbas et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88:7978-7982; Zebedee et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3175-3179; Kang et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 88:11120-11123; Barbas et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:4457-4461; và Gram et al., (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89:3576-3580.

Trong các ví dụ cụ thể, trình tự ADN mã hóa cho các miền V_H và V_L được khuếch đại từ thư viện cADN động vật (ví dụ, thư viện cADN người hoặc chuột của các mô lympho). ADN mã hóa cho các miền V_H và V_L được tái kết hợp cùng với liên kết scFv bằng PCR và được tách dòng vào vectơ Phagemid (ví dụ, p CANTAB 6 hoặc pComb 3 HSS). Vectơ được điện chuyển trong *E. coli* và *E. coli* bị lây nhiễm với sự trợ giúp của thực khuẩn thể. Thực khuẩn thể được sử dụng trong các phương pháp này thường là thực khuẩn thể sợi bao gồm fd và M13 và V_H và V_L các miền thường được ngưng tụ tái tổ hợp vào gen III hoặc gen VIII của thực khuẩn thể. Thực khuẩn thể biểu hiện miền liên kết kháng nguyên mà liên kết với kháng nguyên RSV, ví dụ, protein F RSV, có thể được chọn hoặc được xác định với kháng nguyên, ví dụ, sử dụng kháng nguyên được gắn nhãn hoặc kháng nguyên được liên kết hoặc được bắt giữ với bề mặt hoặc hạt rắn. Ví dụ về các phương pháp biểu hiện thực khuẩn thể mà có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể bằng cách biểu hiện thực khuẩn thể bao gồm các phương pháp được bộc lộ, ví dụ, trong tài liệu Brinkman et al. (1995) J. Immunol. Methods 182:41-50; Ames et al. (1995) J. Immunol. Methods 184:177-186; Kettleborough et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24:952-958; Eachsic et al. (1997) Gene 187:9-18; Burton et al. (1994) Advances in Immunology 57:191-280; WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/1 1236, WO 95/15982, WO 95/20401, và WO97/13844; và US 5,698,426, US 5,223,409, US 5,403,484, US 5,580,717, US 5,427,908, US 5,750,753, US 5,821,047, US 5,571,698, US 5,427,908, US 5,516,637, US 5,780,225, US 5,658,727, US 5,733,743 và US 5,969,108.

Như được nêu trong các tài liệu tham khảo trên đây, sau khi thực khuẩn thể được chọn lọc, vùng mã hoá cho kháng thể từ thực khuẩn thể có thể được phân lập và được sử dụng để tạo ra kháng thể hoàn chỉnh, bao gồm kháng thể của người, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên mong muốn khác bất kỳ, và được biểu hiện trong vật chủ mong muốn bất kỳ, bao gồm tế bào động vật có vú, tế bào côn trùng, tế bào thực vật, nấm men, và vi khuẩn, ví dụ, như được nêu theo sáng chế. Kỹ thuật để sản xuất tái tổ hợp

các mảnh Fab, Fab' và $F(ab')_2$ cũng có thể được sử dụng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực như các phương pháp được nêu trong WO 92/22324; Mullinax et al. (1992) BioTechniques 12(6):864-869; Sawai et al. (1995) AJRI 34:26-34; và Better et al. (1988) Science 240: 1041-1043.

Thư viện phagemit thu được có thể được thao tác để làm tăng và/hoặc làm thay đổi độ đặc hiệu miễn dịch của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên để sản xuất và sau đó xác định kháng thể bổ sung có các tính chất được cải thiện, như liên kết được tăng lên với kháng nguyên đích. Ví dụ, một hoặc cả hai ADN mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ có thể được gây đột biến trong vùng quyết định bổ thể (CDR) của vùng biến đổi của polypeptit globulin miễn dịch, và sau đó được sàng lọc về khả năng phản ứng miễn dịch và trung hoà mong muốn. Kháng thể thu sau đó có thể được sàng lọc trong một hoặc nhiều thử nghiệm được mô tả ở đây để xác định khả năng trung hoà.

Đối với một số việc sử dụng, bao gồm việc sử dụng *in vivo* của kháng thể ở người và thử nghiệm phát hiện *in vitro*, kháng thể của người hoặc khảm được sử dụng. Kháng thể hoàn toàn ở người là đặc biệt mong muốn cho việc điều trị trị liệu cho người. Kháng thể của người có thể được tạo ra bằng nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực bao gồm các phương pháp biểu hiện thực khuẩn thể được nêu trên đây sử dụng thư viện kháng thể thu được từ trình tự globulin miễn dịch ở người hoặc trình tự tổng hợp tương đồng với trình tự globulin miễn dịch ở người. Xem tài liệu US 4,444,887 và US 4,716,111; và WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, WO98/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 và WO 91/10741.

E. CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÁCH KHÁNG THỂ KHÁNG RSV

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được đồng nhất hóa và được phân lập bằng nhiều kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, công nghệ lai tế bào chuột (xem tài liệu, ví dụ, Olsson and Kaplan (1980) Proc Natl Acad Sci USA 77:5429-5431; kháng thể này có thể được làm tương thích với người như được nêu theo sáng chế để sử dụng ở người), chuột nhắt chuyển gen biểu hiện người gen globulin miễn dịch (xem tài liệu, ví dụ, Kellerman and Green (2000) Curr. Opin Biotechnol. 13:593-597), biểu hiện thực khuẩn thể (xem tài liệu, ví dụ, Mancini (2004) New Microbiol. 27:315-28), và phân

lập từ các tế bào miễn dịch người trưởng thành, như tế bào B (xem tài liệu, ví dụ, Banchereau and Rousset (1992) Adv Immunol. 52: 125-262, Crotty and Ahmed (2004) Semin Immunol. 16: 197-203, Carsetti (2004) Methods Mol Biol. 271: 25-35., McHeyzer-Williams và McHeyzer-Williams (2005) Annu Rev Immunol. 23:487-513). Trong phương pháp được lấy làm ví dụ theo sáng chế, kháng thể của người kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế được đồng nhất hóa và được phân lập từ tế bào B người.

Do khó khăn trong việc thu được tế bào lai ổn định từ các tế bào tiết kháng thể của người, phương pháp được lấy làm ví dụ mà đã được sử dụng rộng rãi để sản xuất và tách các tế bào tiết kháng thể của người là bất hoạt tế bào B người bằng Virut Epstein Barr (EBV), mà cũng đã biết để gây ra sự hoạt hóa và sự tăng sinh tế bào B đa dòng (xem tài liệu, ví dụ, Sugimoto et al., (2004) Cancer Res. 64:3361-3364.; Bishop and Busch (2002) Microbes nhiễm vào. 4:853-857). Các tế bào tiết kháng thể được sản xuất, ví dụ, bằng cách bất hoạt EBV của tế bào B người, như máu ngoại vi, hạch lympho, lách, amiđan, hoặc dịch màng phổi từ bệnh nhân hoặc cá thể khác mà có thể được tiếp xúc với kháng nguyên hoặc đối tượng mạnh khỏe được chọn trước bằng cách sử dụng kháng nguyên được gắn nhãn (xem tài liệu, ví dụ, Casali et al. (1986) Science 234:476-9, Yamaguchi et al. (1987) Proc Natl Acad Sci USA 84:2416-2420, Posner et al. (1991) J Immunol. 146:4325-4332, Raff et al. (1988) J Exp Med. 168:905-917, Steenbakkers et al. (1993) Hum Antibod Hybrid. 4:166-173, Steenbakkers et al. (1994) Mol Biol Rep. 19:125-134, Evans et al. (1988) J Immunol 140:941-943, và Wallis R et al. (1989) J Clin Invest 84:214-219).

Do khả năng biến đổi thấp, khả năng tách dòng thấp, và độ không ổn định di truyền và độ không đồng nhất của tế bào B người bị nhiễm EBV (Chan M et al. (1986) J Immunol 136:106- 112 và James and Bell (1987) J Immunol Methods. 100:5-40), kỹ thuật đã biết như dung hợp tế bào, như, ví dụ với dòng tế bào u tuỷ có thể được sử dụng (xem tài liệu, ví dụ, Bron et al. (1984) PNAS 81:3214-3217; Yamaguchi et al. (1987) Proc Natl Acad Sci USA 84:2416-2420; Posner et al. (1991) J Immunol. 146:4325-4332, Niedbala and Stott (1998) Hybridoma 17:299-304; Li et al. (2006) Proc Natl Aacd Sci USA 103:3557-62). Kỹ thuật khác để cải thiện sự bất hoạt EBV bao gồm, ví dụ, bất hoạt bằng virut gây ung thư, biến nạp với gen gây ung thư, dung hợp bằng điện mức độ nhỏ, và dung hợp khác loại chuột nhắt-người trong quy trình

đơn (xem tài liệu, ví dụ, US 4,997,764; Steenbakkers et al. (1993) Hum Antibod Hybrid. 4:166- 173; Dessain et al. (2004) J Immunol Methods. 291:109-22). Kháng thể của người đơn dòng có thể được phân lập từ Tế bào B mà có được hoạt hóa và làm bất tử d với sự có mặt hoặc trong vắng mặt của kháng nguyên và bằng cách kết hợp nhiều thao tác trong môi trường nuôi cấy tế bào như được nêu trong lĩnh vực (ví dụ xem tài liệu Borrebaeck C et al. (1988) Proc Natl Aacd Sci USA 85: 3995-3999, Davenport et al. (1992) FEMS Microbiol Immunol. 4:335-343, Laroche-Traineau et al. (1994) Hum Antib Hybrid. 5:165-177, Morgenthaler et al. (1996) J. Clin Endocrinology. 81:3155-3161, Niedbala và Kurpisz (1993) Immunol Lett. 35:93-100, Mulder et al. (1993) Hum Immunol. 36:186-192, Hur et al. (2005) Cell Prolif. 38:35-45, Traggiai et al. (2004) Nat Med 10:871-875, Tsuchiyama et al. (1997) Hum Antibodies 8:43-47; và WO 91109115, WO 041076677, WO 88101642, WO 90102795, WO 96140252, và WO 02146233).

Phương pháp phân lập kháng thể của người từ tế bào B trưởng thành, nói chung bao gồm các bước phân lập quần thể tế bào B trưởng thành và sàng lọc kháng thể được biểu hiện bởi tế bào B kháng kháng nguyên cụ thể. Nhiều quần thể khác nhau của các tế bào tiết kháng thể có thể được phân lập từ người cho có profin cụ thể (ví dụ, cá thể tự nhiên, được tiêm văc xin, được gây nhiễm gần đây nhiều hơn hoặc ít hơn và huyết thanh dương tính) và từ các mô khác nhau (ví dụ, máu, amiđan, lách, hạch lympho) trong đó tế bào B cư trú và thể hiện hoạt tính của chúng (Viau and Zouali (2005) *Clin Immunol.* 114:17-26). Trong phương pháp được lấy làm ví dụ theo sáng chế, kháng thể kháng RSV theo sáng chế có thể được phân lập từ mẫu của tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC), mà có chứa tế bào B, được phân lập từ người cho và/hoặc từ người cho khỏe mạnh mà tiếp xúc hoặc có khả năng cao tiếp xúc với RSV, như người chăm sóc sức khỏe.

Sau khi phân lập PBMC từ mẫu sinh học, sự chọn lọc đặc hiệu của tế bào tiết kháng thể có thể được tiến hành, bằng cách sử dụng một trong số các phương pháp khác nhau được bộc lộ trong lĩnh vực, dựa trên sự biểu hiện của yếu tố đánh dấu bề mặt tế bào trên bề mặt của chúng và, nếu thích hợp, của các protein khác, cũng như hoạt tính tăng sinh, tình trạng trao đổi chất và/hoặc hình thái của tế bào. Cụ thể, các công nghệ khác nhau để tinh chế các tế bào tiết kháng thể từ mẫu người mang lại các việc sử dụng phương tiện và điều kiện khác nhau để chọn lọc dương tính hoặc âm tính.

Các tế bào được chọn dễ dàng và hiệu quả hơn bằng cách tách pha vật lý gen đánh dấu biểu hiện bề mặt tế bào đặc hiệu đối với các tế bào mà biểu hiện và tiết kháng thể (ví dụ, tế bào B người). Các potocol cụ thể là đã biết và có thể được tìm thấy trong tài liệu kỹ thuật (xem tài liệu, ví dụ, Callard and Kotowicz "Human B-cell responses to cytokines" trong Cytokine Cell Biology: A practical Approach. Balkwill F. (ed.) Oxford University Press, 2000, 17-31).

Việc chọn lọc các tế bào miễn dịch cụ thể như tế bào B, thường được tiến hành bằng cách sử dụng kháng thể mà liên kết đặc hiệu với protein bề mặt tế bào đặc hiệu tế bào B và có thể được liên kết với chất mang rắn (ví dụ, hạt micro hoặc đĩa nhựa) hoặc được gắn nhãn bằng florocrom mà có thể được phát hiện bằng cách sử dụng phương pháp phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (FACS). Ví dụ, tế bào B người được chọn dựa trên cơ sở ái lực của chúng đối với chất mang (như hạt micro) liên kết hạt micro CD19, CD27, và/hoặc CD22, hoặc thiếu ái lực liên kết đối với kháng thể đặc hiệu đối với isotyp nhất định trước khi bất hoạt EBV (xem tài liệu, ví dụ, Li et al. (1995) Biochem Biophys Res Commun 207:985-993, Bernasconi et al. (2003) Blood 101:4500-4504 và Traggiai et al. (2004) Nat Med 10:871-875). Sự chọn lọc của yếu tố đánh dấu tế bào để tinh chế có thể ảnh hưởng đến hiệu quả của quy trình bất hoạt, ví dụ, do tín hiệu nội bào mà được kích hoạt bằng quy trình chọn lọc và mà có thể làm thay đổi sự sinh trưởng và sự sống tế bào. Ví dụ, CD22, mà là protein xuyên màng giới hạn tế bào B kiểm soát các con đường truyền tín hiệu liên quan tới sự nhận diện kháng nguyên và sự hoạt hóa tế bào B được lấy làm phân tử ví dụ đối với sự chọn lọc tế bào B ban đầu. Vì quần thể dương tính CD22 chứa các tế bào mà biểu hiện kháng thể có các isotyp và độ đặc hiệu khác nhau, khác yếu tố đánh dấu bề mặt tế bào cũng có thể được sử dụng để chọn lọc tế bào, trước hoặc sau pha kích thích.

Trong một số ví dụ, sự làm giàu cụ thể của tế bào tiết kháng thể có thể thu được bằng cách áp dụng sự chọn lọc trên cơ sở CD27 ngoài sự chọn lọc trên cơ sở CD22. CD27 là đã biết là yếu tố đánh dấu đối với tế bào B người mà được gây đột biến soma gen vùng biến đổi (Borst J et al. (2005) Curr Opin Immunol. 17:275-281.). Các yếu tố đánh dấu khác như CD5, CD24, CD25, CD86, CD38, CD45, CD70, hoặc CD69 cũng có thể được sử dụng cho làm tan hoặc làm giàu quần thể mong muốn của các tế bào. Như vậy, phụ thuộc vào các yếu tố, như tiền sử người cho về sự bộc lộ với kháng nguyên (ví dụ, kháng nguyên RSV) và độ chuẩn kháng thể, tổng tế bào B được làm

giàu CD22, hoặc quần thể phụ tế bào B được làm giàu thêm như tế bào B dương tính CD27 có thể được chọn.

Sau khi chọn lọc tế bào, và trước khi bất hoạt tế bào, quần thể tế bào có thể được tiếp xúc với chất kích thích thích hợp. Chất kích thích được lấy làm ví dụ bao gồm, ví dụ, chất kích hoạt tế bào B đa dòng, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chủ vận của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh (ví dụ, chất chủ vận thụ thể giống Toll như CpG oligonucleotit (Bernasconi et al. (2003) Blood 101:4500-4504, Bernasconi et al. (2002) Science 298:2199-2202, Bourke et al. (2003) Blood 102:956-63; ví dụ, CpG nucleotit, như, ví dụ, CpG2006, CpG2395, và CpG2395, của hãng Cell Sciences, Canton, MA) và phân tử điều biến miễn dịch như xytokin (ví dụ interleukin đã biết với có hoạt tính kích thích miễn dịch, ví dụ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, và IL-13 (xem tài liệu Callard and Kotowicz "Human B-cell responses to cytokine" in Cytokine Cell Biology: A practical Approach. Balkwill F (ed.) Oxford University Press, 2000, 17-31) và chất chủ vận của thụ thể màng tế bào của họ thụ thể TNF, cụ thể chúng hoạt hóa con đường NF-κB và quá trình tăng sinh trong tế bào B, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, APRIL, BAFF, phối tử CD40 (CD40L) (xem tài liệu, ví dụ, Schneider (2005) Curr Opin Immunol. 17:282-289, He et al. (2004) J Immunol. 172:3268-79, Craxton et al. (2003) Blood 101:4464-4471, và Tangye et al. (2003) J Immunol.170:261-269). Các phương pháp được lấy làm ví dụ để kích thích tế bào B bằng cách sử dụng sự bất hoạt EBV trong chế phẩm kết hợp với hoặc liên tục với một hoặc nhiều chất hoạt hóa đa dòng là đã biết trong lĩnh vực (xem tài liệu, ví dụ Traggiai et al. (2004) Nat Med 10:871-875, Tsuchiyama et al. (1997) Hum Antibodies 8:43-47, Imadome et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:7836-7840, và WO 2007/068758, WO 04/76677, WO 91/09115, và WO 94/24164). Sự kết hợp của chất kích thích có thể được thêm vào môi trường nuôi cấy tế bào trước pha bất hoạt cùng lúc hoặc liên tục (ví dụ, bổ sung chất kích thích thứ nhất ngay lập tức sau khi chọn lọc tế bào ban đầu và chất kích thích thứ hai hàng giờ hoặc ngày sau đó). Chất kích thích có thể được thêm trực tiếp vào trong môi trường nuôi cấy tế bào từ dung dịch dự trữ được pha loãng, hoặc sau khi được bào chế thích hợp, ví dụ, bằng cách sử dụng liposom hoặc hợp chất khác mà có thể cải thiện mức độ hấp thụ và hoạt tính kích thích miễn dịch của chúng (Gursel et al. (2001) J Immunol. 167:3324-3328). Chất kích thích cũng có thể được gắn vào chất nền rắn (hạt micro hoặc trực tiếp trên các đĩa nuôi cấy tế bào), mà có thể cho phép loại bỏ

(các) chất một cách hữu hiệu. Tế bào có thể là rửa với môi trường mới một hoặc nhiều lần và, tùy ý, được duy trì trong môi trường nuôi cấy tế bào bình thường (ví dụ, từ 1 đến 6 ngày) để còn loãng và loại trừ tác dụng còn lại bất kỳ của chất kích thích. (Các) chất kích thích cũng có thể được ức chế bằng cách bổ sung hợp chất cụ thể vào dịch nuôi cấy tế bào.

Tế bào có thể là còn được chọn dựa trên cơ sở isotyp của kháng thể được biểu hiện sau khi kích thích tế bào và trước khi bộc lộ các tế bào được chọn và được kích thích với chất làm bất tử (tức là giữa pha kích thích và pha bất hoạt). Sự chọn lọc trên cơ sở isotyp của tế bào có thể được tiến hành bằng cách áp dụng phương tiện để chọn lọc dương tính (cho phép phân lập các tế bào cụ thể) hoặc âm tính (cho phép loại trừ các tế bào không mong muốn). Ví dụ, quần thể of các tế bào dương tính IgG được kích thích có thể được chọn một cách chắc chắn (bằng FACS hoặc thiết bị tách tế bào từ tính) hoặc bằng cách làm tan các tế bào mà biểu hiện IgM từ quần thể tế bào, và do đó làm giàu các tế bào mà biểu hiện IgG. Công nghệ phân tách đối với các tế bào tiết kháng thể bằng cách sử dụng sự phát huỳnh quang được hoạt hóa hoặc thiết bị tách tế bào từ tính là đã biết trong các tài liệu kỹ thuật (xem tài liệu, ví dụ Li et al. (1995) Biochem Biophys Res Commun 207:985-93, Traggiai et al. (2004) Nat Med 10:871-875). Phụ thuộc vào nguồn của tế bào tiết kháng thể và việc sử dụng cuối cùng của chúng, sự tiêu hao (hoặc làm giàu) các tế bào biểu hiện isotyp khác, như các tế bào biểu hiện IgD hoặc IgA, cũng có thể được tiến hành. Phương pháp tương tự có thể được sử dụng để phân tách các tế bào dựa trên cơ sở lớp phụ cụ thể, nếu sự chọn lọc chính xác là điều mong muốn (ví dụ, chọn lọc tế bào B người mà biểu hiện kháng thể IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4).

Các chất bất hoạt virut là đã biết trong lĩnh vực và có thể được sử dụng trên các tế bào tiết kháng thể để thu được các tế bào tiết kháng thể bất tử. Các virut nhiễm và làm bất tử các tế bào tiết kháng thể thường là đã biết dưới dạng virut hướng bạch huyết. Ví dụ về virut này là virut thuộc nhóm gama của hecpetvirut. Thành viên của họ virut này nhiễm vào các tế bào lympho theo phương thức đặc hiệu loài, và có liên quan đến các rối loạn tăng sinh lympho và sự phát triển của một vài khối u ác tính (Nicholas (2000) J. Mol Pathol. 53:222-237 và Rickinson (2001) Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 356:595-604). Các virut được lấy làm ví dụ để sử dụng làm chất bất hoạt trong các phương pháp được đề xuất bao gồm EBV (Virut Epstein-Barr, còn được gọi

là hecpetvirut 4), và HHV-8 (hecpetvirut người 8, còn được gọi là KSHV, Hecpetvirut liên quan đến bệnh ung thư mô liên kết Kaposi), mà có thể nhiễm vào và làm bất tử các tế bào lympho người. Các virut khác được lấy làm ví dụ để sử dụng trong các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MHV-68 (hecpetvirut ở chuột 68), HVS (hecpetvirut Samiri), RRV (Rhesus Rhadinovirut), LCV (primate Lymphocryptovirut), EHV-2 (Equine Hecpetvirut 2) HVA (Hecpetvirut Ateles), và AHV-1 (Alcelaphine Hecpetvirut 1), mà là hecpetvirut gây bệnh ung thư, hướng bạch huyết khác có một số dấu hiệu di truyền chung được bảo toàn giữa chúng và tác dụng gây bệnh tương tự trong các tế bào chủ động vật có vú khác nhau.

Các cấu trúc ADN tái tổ hợp có chứa protein virut đặc hiệu từ các virut được sử dụng để làm bất tử cũng đã được sử dụng để làm bất tử tế bào B (xem tài liệu Damania (2004) Nat Rev Microbiol. 2:656-668 và Kilger et al. (1998) EMBO J. 17:1700-1709). Vectơ tương tự chứa gen virut có thể được biến đổi thành các tế bào trong các phương pháp được đề xuất. Các phương pháp tạo ra các cấu trúc này đã được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, việc sử dụng hệ retrovirut hoặc hạt giống virut và dòng tế bào bao gói, mà cung cấp toàn bộ các yếu tố cần thiết cho dịch mã để tạo thành các hạt này.

Pha bất hoạt có thể kết thúc trong khoảng từ một đến vài giờ, lên đến 2-4 ngày. Chiều dài của pha bất hoạt có thể được điều chỉnh tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau như khả năng sống của tế bào và hiệu quả của sự bất hoạt. Trong một số ví dụ, tế bào được làm bất tử bằng EBV trong khoảng thời gian từ khoảng 4 đến khoảng 24 giờ. Cụ thể là, ví dụ, tế bào được làm bất tử bằng EBV trong khoảng thời gian khoảng 16 giờ.

Sự bất hoạt qua trung gian EBV của tế bào B đòi hỏi sự biểu hiện của thụ thể bề mặt tế bào CD21, mà được xem là thụ thể EBV chính. CD21 có mặt trên hầu hết quần thể phụ tế bào B và điều hòa các đáp ứng tế bào B bằng cách tạo thành phức chất với CDl9 và thụ thể kháng nguyên tế bào B (Fearon and Carroll (2000) Ann Rev Immun. 18:393-422). Khả năng làm biến đổi các tế bào bằng EBV có thể được tăng cường bằng cách bổ sung chất kích thích tế bào B, nhưng các điều kiện phải đảm bảo rằng CD21 được duy trì trên bề mặt tế bào, cho phép bất hoạt EBV với hiệu suất cao.

Sau pha bất hoạt, các tế bào được làm bất tử có thể được nuôi cấy ở tỷ trọng thấp trên các lớp tế bào cấp liệu. Lớp cấp liệu có thể được cấu thành bởi chế phẩm tế bào

máu ngoại vi không dị sinh được chiếu xạ, dòng tế bào nguyên bào lympho hoặc nguyên bào sợi, các tế bào lympho máu dây, hoặc các loại khác nhau của tế bào phôi. Ví dụ về dòng tế bào có các tính chất này là các dòng tế bào u tuyến ức EL4-B5, EL4 đột biến mà hỗ trợ hiệu quả cho quá trình sinh trưởng và quá trình tăng sinh của tế bào B. Các tế bào cấp liệu được lấy làm ví dụ khác bao gồm các tế bào cấp liệu PMBC làm tan tế bào B được chiếu xạ như được nêu theo sáng chế. Chất tăng cường sinh trưởng như các chất được sử dụng để kích thích quần thể tế bào B cũng có thể được sử dụng để duy trì quần thể tế bào B được làm bất tử sau khi bất hoạt.

Quần thể tế bào được làm bất tử có thể được sử dụng cho một loạt ứng dụng, cụ thể là liên quan tới sự phân lập, sự xác định đặc điểm và sự sản xuất kháng thể. Trong một số ví dụ, thư viện ADN mã hóa cho kháng thể được biểu hiện bởi tế bào hoặc mảnh của kháng thể này có thể được xây dựng từ ADN được phân lập từ quần thể tế bào khối bằng cách sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp thông thường. Trong một số ví dụ như được nêu theo sáng chế, các tế bào được làm bất tử có thể là còn được nuôi cấy và được chia thành các bể của tế bào tiết kháng thể. Các bể của các tế bào có thể được nuôi cấy, ví dụ, trên các lớp tế bào cấp.

Trong một số ví dụ, dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy tế bào từ các bể của các tế bào được sàng lọc trong một hoặc nhiều vòng, để xác định các tế bào mà biểu hiện kháng thể có tính đặc hiệu kháng nguyên cụ thể (ví dụ, kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch protein F RSV). Các phương pháp được lấy làm ví dụ để sàng lọc kháng thể và đo độ đặc hiệu liên kết được mô tả theo sáng chế và đã biết trong lĩnh vực. Ngay khi kháng thể cụ thể được nhận ra, ADN mã hóa cho cho kháng thể hoặc phần liên kết kháng nguyên của chúng có thể được phân lập từ các bể của các tế bào bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp đã biết rõ. Như được nêu theo sáng chế, ADN được phân lập từ các bể của các tế bào sau đó có thể được biểu hiện (ví dụ, trong tế bào chủ sinh vật nhân sơ hoặc sinh vật nhân chuẩn) và được sàng lọc lại để xác định dòng vô tính cụ thể mà biểu hiện kháng thể mong muốn hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ như được nêu theo sáng chế, các tế bào được làm bất tử có thể là tế bào đơn lẻ được phân loại bằng cách sử dụng thiết bị phân loại tế bào (ví dụ FACS), bằng cách sử dụng kháng nguyên được gắn nhãn. Cụ thể là, ví dụ, các tế bào biểu hiện kháng thể kháng RSV có thể được phân lập bằng cách sử dụng kháng

nguyên RSV F được gắn nhãn bằng Alexa Fluor 647 để gắn nhãn các tế bào mong muốn. Sau khi phân loại, ADN mã hóa cho cho kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng sau đó có thể được phân lập bằng cách sử dụng các phương pháp tái tổ hợp đã biết rõ. ADN được phân lập từ các bể của các tế bào có thể được biểu hiện (ví dụ, trong tế bào chủ sinh vật nhân sơ hoặc sinh vật nhân chuẩn) để khẳng định liên kết với kháng nguyên RSV.

Thông thường, các phương pháp sàng lọc được sử dụng để xác định kháng thể cụ thể mà liên kết với kháng nguyên cụ thể dẫn đến xác định phần liên kết kháng nguyên của kháng thể này. Để tạo ra kháng thể chiều dài đầy đủ hoặc dẫn xuất kháng thể khác từ mảnh liên kết kháng nguyên, trình tự nucleotit mã hóa cho chuỗi V_H và/hoặc V_L hoặc phần liên kết kháng nguyên của chúng có thể được phân lập và được tách dòng vào vectơ biểu hiện vùng bảo toàn V_H (ví dụ, vùng bảo toàn gama 1 ở người), vùng bảo toàn V_L (ví dụ, vùng bảo toàn kapa hoặc lambđa ở người), một cách tương ứng. Các miền V_H và V_L cũng có thể được tách dòng vào vectơ biểu hiện vùng bảo toàn được chọn. Vectơ chuyển hóa chuỗi nặng và vectơ chuyển hóa chuỗi nhẹ sau đó được đồng chuyển nhiễm vào các dòng tế bào để tạo ra dòng tế bào ổn định hoặc tạm thời mà biểu hiện kháng thể chiều dài đầy đủ, ví dụ, IgG, bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

F. PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ KHÁNG RSV, DẠNG ĐƯỢC CẢI BIẾN HOẶC DẠNG BIẾN ĐỔI CỦA CHÚNG VÀ AXIT NUCLEIC MÃ HÓA CHO KHÁNG THỂ

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để điều chế kháng thể, bao gồm kỹ thuật tổng hợp hóa học và biểu hiện tái tổ hợp. Sự kết hợp khác nhau của tế bào chủ và vectơ có thể được sử dụng để tiếp nhận, duy trì, sinh sản và khuếch đại axit nucleic (ví dụ axit nucleic mã hóa cho kháng thể như kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất), và để biểu hiện các polypeptit được mã hóa bởi axit nucleic. Nhìn chung, việc lựa chọn tế bào chủ và vectơ tùy thuộc vào sự khuếch đại, sự biểu hiện polypeptit, và/hoặc sự thể hiện trên gói di truyền, như thực khuẩn thể, là điều mong muốn. Các phương pháp biến đổi tế bào chủ là đã biết. Phương pháp biến nạp đã biết bất kỳ (ví dụ biến nạp, chuyển nạp, nhiễm khuẩn, điện chuyển và chuyển nạp bằng sóng âm) có thể được sử dụng để làm

biến đổi tế bào chủ bằng axit nucleic. Các phương pháp sản xuất kháng thể, như kháng thể đơn dòng và mảnh kháng thể, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab và kháng thể chuỗi đơn là đã biết trong lĩnh vực.

Kháng thể đơn dòng có thể được điều chế bằng cách sử dụng số lượng lớn kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc sử dụng thể lai, sự biểu hiện tái tổ hợp, công nghệ biểu hiện thực khuẩn thể hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng kỹ thuật thể lai bao gồm kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực và được hướng dẫn, ví dụ, trong tài liệu Harlow *et al.*, Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Hammerling, Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 5630681 (Elsevier N.Y. 1981).

Các polypeptit, như nêu theo sáng chế, bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, có thể được tạo ra bằng phương pháp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bao gồm các phương pháp *in vivo* và *in vitro*. Các polypeptit mong muốn có thể được biểu hiện trong sinh vật thích hợp bất kỳ để sản xuất lượng và dạng cần thiết của các protein, như ví dụ, cần để phân tích, sử dụng và điều trị. Vật chủ biểu hiện bao gồm sinh vật nhân sơ và sinh vật nhân chuẩn như *E. coli*, nấm men, thực vật, tế bào côn trùng, tế bào động vật có vú, bao gồm các dòng tế bào người và động vật chuyển gen (ví dụ, thỏ, chuột nhắt, chuột, và vật nuôi, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dê, cừu, và gia súc), bao gồm sự sản xuất trong huyết thanh, sữa và trứng. Vật chủ biểu hiện có thể khác nhau ở mức độ sản xuất protein của chúng cũng như loại cải biến sau dịch mã mà có mặt trên các protein được biểu hiện. Việc lựa chọn vật chủ biểu hiện có thể được tạo ra dựa trên các yếu tố này và các yếu tố khác, như xem xét sự điều chỉnh và an toàn, chi phí sản xuất và nhu cầu và phương pháp tinh chế.

1. Axit nucleic

Được đề xuất theo sáng chế là phân tử axit nucleic được phân lập mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập mã hoá cho kháng thể mà là 58c5. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập mã hoá mảnh liên kết kháng nguyên mà là mảnh liên kết kháng nguyên của 58c5.

Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa chuỗi nặng có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:1. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất chứa axit nucleic có trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO:18.

Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa chuỗi nhẹ có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:5. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất chứa axit nucleic có trình tự nucleotit nêu trong SEQ ID NO:17.

Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:2 hoặc 1627. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:3. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:4.

Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:6. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:7. Trong một số ví dụ, phân tử axit nucleic được phân lập được đề xuất mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh của chúng chứa V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:8.

Phân tử axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tái tổ hợp đã biết rõ để thao tác phân tử axit nucleic (xem tài liệu, ví dụ kỹ thuật được bộc lộ trong Sambrook *et al.* (1990) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, 2d Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. và Ausubel *et al.*, eds. (1998) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY). Trong một số ví dụ, các phương pháp, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, kỹ thuật ADN tái tổ hợp, phương pháp gây đột biến đặc hiệu vị trí, và phản ứng chuỗi polymeaza (PCR) có thể được sử dụng để tạo ra kháng thể được cải biến hoặc các mảnh liên kết kháng

nguyên của chúng có khác nhau trình tự axit amin, ví dụ, để tạo ra sự thế, sự mất, và/hoặc sự cài xen axit amin.

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều CDR của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cài xen trong vùng khung bằng cách sử dụng kỹ thuật ADN tái tổ hợp thông thường. Vùng khung có thể được chọn từ vùng khung có trong tự nhiên hoặc liên ứng, bao gồm vùng khung người (xem tài liệu, ví dụ, Chothia et al. (1998) J. Mol. Biol. 278: 457-479 đối với vùng khung được lấy làm ví dụ). Nói chung, polynucleotit được tạo ra bằng sự kết hợp của vùng khung và CDR mã hoá cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà duy trì độ đặc hiệu liên kết kháng nguyên của kháng thể bố mẹ kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Sự thay đổi đối với polynucleotit có thể được tạo ra để cải thiện một hoặc nhiều tính chất của kháng thể được mã hóa hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và trong lĩnh vực. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều sự cải biến của polynucleotit có thể được tạo ra để tạo ra sự thế axit amin trong vùng khung, mà, ví dụ, cải thiện liên kết kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với kháng nguyên của nó. Ngoài ra, các phương pháp này có thể được sử dụng để tạo ra sự thế hoặc sự mất axit amin của một hoặc nhiều gốc xystein vùng biến đổi tham gia vào liên kết đisulfua trong chuỗi để tạo ra phân tử kháng thể thiếu một hoặc nhiều liên kết đisulfua trong chuỗi.

2. Vectơ

Được đề xuất theo sáng chế là vectơ có chứa axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Nhiều vectơ biểu hiện là có sẵn và đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và có thể được sử dụng để biểu hiện polypeptit. Sự lựa chọn vectơ biểu hiện sẽ bị ảnh hưởng bởi việc lựa chọn hệ biểu hiện vật chủ. Sự chọn lọc này là nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nhìn chung, vectơ biểu hiện có thể bao gồm trình tự khởi đầu phiên mã và tùy ý gen tăng cường, tín hiệu dịch mã, và tín hiệu kết thúc phiên mã và dịch mã. Vectơ biểu hiện mà được sử dụng để biến nạp ổn định thường có yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc mà cho phép chọn lọc và duy trì của các tế bào biến nạp. Trong một số trường hợp, điểm mở đầu sao chép có thể được sử dụng để khuếch đại số lượng bản sao của vectơ trong tế bào.

Vectơ cũng có thể trình tự nucleotit bổ sung được liên kết có điều khiển với phân tử axit nucleic được nối, như, ví dụ, thẻ epitop như để định vị, ví dụ thẻ hexa- His hoặc thẻ myc, hoặc thẻ để tinh chế, ví dụ, dung hợp GST, và trình tự để định hướng sự tiết protein và/hoặc sự kết hợp màng.

Sự biểu hiện của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được kiểm soát bằng trình tự khởi đầu/gen tăng cường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Trình tự khởi đầu vi khuẩn thích hợp là đã biết trong lĩnh vực và được mô tả dưới đây. Trình tự khởi đầu thích hợp khác đối với tế bào động vật có vú, tế bào nấm men và tế bào côn trùng là đã biết trong lĩnh vực và một số được lấy làm ví dụ dưới đây. Sự chọn lọc trình tự khởi đầu được sử dụng để hướng sự biểu hiện của axit nucleic khác loại tùy thuộc vào ứng dụng cụ thể và nằm trong khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Trình tự khởi đầu mà có thể được sử dụng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở vectơ biểu hiện sinh vật nhân chuẩn chứa trình tự khởi đầu sớm SV40 (Bernoist and Chambon, (1981) Nature 290:304-310), trình tự khởi đầu được chứa trong đoạn lặp kết thúc dài 3' của virut sacôm Rous (Yamamoto et al. (1980) Cell 22:787-797), trình tự khởi đầu ecpet tymiđin kinaza (Wagner et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1441-1445), trình tự điều hòa của gen metallothionein (Brinster et al., (1982) Nature 296:39-42); vectơ biểu hiện sinh vật nhân sơ như trình tự khởi đầu β-lactamaza (Jay et al., (1981) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:5543) hoặc trình tự khởi đầu tac (DeBoer et al., (1983) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:21-25); cũng xem tài liệu "Usefuprotein Ls from Recombinant Bacteria": in Scientific American 242:79-94 (1980)); vectơ biểu hiện thực vật chứa trình tự khởi đầu nopalin synthetaza (Herrera-Estrella et al., (1984) Nature 303:209-213) hoặc trình tự khởi đầu ARN 35S virut khảm súp lơ (Gardner et al., (1981) Nucleic Acids Res. 9:2871), và trình tự khởi đầu của enzym quang hợp ribuloza bisphosphat carboxylaza (Herrera-Estrella et al., (1984) Nature 310:115-120); yếu tố trình tự khởi đầu từ nấm men và nấm khác như trình tự khởi đầu Gal4, trình tự khởi đầu alcohol đehyđroaza, trình tự khởi đầu phosphoglyxerol kinaza, trình tự khởi đầu phosphataza kiềm, và vùng kiểm soát phiên mã động vật sau đây mà thể hiện tính đặc hiệu mô và đã được sử dụng trong động vật chuyển gen: vùng kiểm soát gen elastaza I mà hoạt động trong các tế bào acinar tụy (Swift et al., (1984) Cell 38:639-646; Ornitz et al., (1986) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 50:399-409; MacDonald, (1987) Hepatology 7:425-515); vùng kiểm soát

gen insulin mà hoạt động trong các tế bào beta tụy (Hanahan et al., (1985) Nature 315:115-122), vùng kiểm soát gen globulin miễn dịch mà hoạt động trong các tế bào lympho (Grosschedl et al., (1984) Cell 38:647-658; Adams et al., (1985) Nature 318:533-538; Alexander et al., (1987) Mol. Cell Biol. 7:1436-1444), vùng kiểm soát virut khối u động vật có vú chuột nhắt mà hoạt động trong tinh hoàn, vú, hạch lympho và tế bào mast (Leder et al., (1986) Cell 45:485-495), vùng kiểm soát gen albumin mà hoạt động trong gan (Pinckert et al., (1987) Genes and Devel. 1:268-276), vùng kiểm soát gen alpha-fetoprotein mà hoạt động trong gan (Krumlauf et al., (1985) Mol. Cell. Biol. 5:1639-1648); Hammer et al., (1987) Science 235:53-58), vùng kiểm soát gen alpha-1 antitrypsin mà hoạt động trong gan (Kelsey et al., (1987) Genes and Devel. 1:161-171), vùng kiểm soát gen beta globin mà hoạt động trong các tế bào tủy (Magram et al., (1985) Nature 315:338-340); Kollias et al., (1986) Cell 46:89-94), vùng kiểm soát gen protein cơ bản myelin mà hoạt động trong tế bào thần kinh đệm ít gai của não (Readhead et al., (1987) Cell 48:703-712), vùng kiểm soát gen chuỗi nhẹ - 2 myosin mà hoạt động trong cơ xương (Shani (1985) Nature 314:283-286), và vùng kiểm soát gen hormon giải phóng kích dục mà hoạt động trong tế bào tiết hormon kích dục của vùng dưới đồi (Mason et al., (1986) Science 234:1372-1378).

Ngoài trình tự khởi đầu, vectơ biểu hiện thường chứa đơn vị phiên mã hoặc băng biểu hiện có chứa toàn bộ các yếu tố bổ sung cần cho biểu hiện của kháng thể, hoặc một phần của chúng, trong tế bào chủ. Băng biểu hiện thông thường chứa trình tự khởi đầu được liên kết có điều khiển với trình tự axit nucleic mã hóa cho chuỗi kháng thể dòng tế bào phôi và tín hiệu cần cho sự polyadenyl hóa hiệu quả của bản phiên mã, vị trí liên kết ribosom và sự kết thúc dịch mã. Các yếu tố bổ sung của băng có thể bao gồm gen tăng cường. Ngoài ra, băng thường chứa vùng kết thúc phiên mã xuôi dòng với gen cấu trúc để tạo ra sự kết thúc hiệu quả. Vùng kết thúc có thể thu được từ cùng gen dưới dạng trình tự trình tự khởi đầu hoặc có thể thu được từ các gen khác nhau.

Một số hệ biểu hiện có yếu tố đánh dấu mà gây ra sự khuếch đại gen như tymiđin kinaza và đihyđrofolat reductaza. Theo cách khác, hệ biểu hiện hiệu suất cao không liên quan đến sự khuếch đại gen cũng thích hợp, như bằng cách sử dụng vectơ baculovirut trong tế bào côn trùng, với trình tự axit nucleic mã hóa cho chuỗi kháng thể dòng tế bào phôi dưới sự định hướng của trình tự khởi đầu polyhedron hoặc trình tự khởi đầu baculovirut mạnh khác.

Phương pháp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để cài xen mảnh ADN vào vectơ có thể được sử dụng cho vectơ biểu hiện cấu trúc chứa axit nucleic mã hóa cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Phương pháp này có thể bao gồm kỹ thuật ADN tái tổ hợp và tổng hợp *in vitro* và tái tổ hợp *in vivo* (tái tổ hợp di truyền). Việc cài xen vào vectơ tách dòng có thể, ví dụ, kèm theo bước nối mảnh ADN vào vectơ tách dòng mà có các đầu dính bổ sung. Nếu bổ sung các vị trí giới hạn được sử dụng cho mảnh ADN không có mặt trong vectơ tách dòng, các đầu của phân tử ADN có thể được cải biến bằng phương pháp enzym. Theo cách khác, vị trí bất kỳ mong muốn có thể được tạo ra bằng cách nối trình tự nucleotit (phần tử liên kết) lên Đầu ADN; các phần tử liên kết được nối này có thể chứaaxit nucleic được tổng hợp hóa học cụ thể mã hóa cho trình tự nhận biết endonucleaza giới hạn.

Vectơ plasmit được lấy làm ví dụ hữu dụng để sản xuất kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế có chứa trình tự khởi đầu mạnh, như gen tăng cường/trình tự khởi đầu sớm tức thì HCMV hoặc trình tự khởi đầu MHC lớp I, intron để tăng cường việc xử lý bản phiên mã, như intron A gen sớm tức thì HCMV, và tín hiệu polyadenyl hóa (polyA), như tín hiệu polyA SV40 muộn. Plasmit có thể là đa xistron để có thể biểu hiện of chuỗi nặng và chuỗi nhẹ chiều dài đầy đủ của kháng thể, mảnh Fv chuỗi đơn hoặc mảnh globulin miễn dịch khác.

3. Hệ biểu hiện tế bào

Axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được biểu hiện trong vật chủ thích hợp. Các tế bào chứa vectơ và axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được đề xuất. Nói chung, loại tế bào bất kỳ mà có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để biểu hiện ADN khác loại và có con đường bài tiết là thích hợp. Vật chủ biểu hiện bao gồm sinh vật nhân sơ và sinh vật nhân chuẩn, như tế bào vi khuẩn (ví dụ *E. coli*), tế bào nấm men, tế bào nấm, vi khuẩn cổ, tế bào thực vật, tế bào côn trùng và tế bào động vật bao gồm người các tế bào. Vật chủ biểu hiện có thể khác nhau ở mức độ sản xuất protein của chúng cũng như loại cải biến sau dịch mã mà có mặt trên các protein được biểu hiện. Ngoài ra, việc lựa chọn vật chủ biểu hiện thường là liên quan tới việc lựa chọn vectơ và các yếu tố phiên mã và dịch mã được sử dụng. Ví dụ, việc lựa chọn vật chủ biểu hiện thường là, nhưng

không luôn luôn, phụ thuộc vào việc lựa chọn trình tự tiền chất được sử dụng. Ví dụ, nhiều trình tự tín hiệu khác loại có thể chỉ được biểu hiện trong các tế bào chủ cùng loài (tức là, trình tự tín hiệu tế bào côn trùng được biểu hiện tối ưu trong tế bào côn trùng). Trái lại, trình tự tín hiệu khác có thể được sử dụng trong vật chủ khác loại như, ví dụ, trình tự tín hiệu huyết thanh albumin ở người (hHSA) mà hoạt động tốt trong tế bào chủ nấm men, côn trùng, hoặc động vật có vú và tiền trình tự hoạt hóa plasminogen mô mà đã được chứng minh có chức năng trong côn trùng và tế bào động vật có vú (Tan et al., (2002) Protein Eng. 15:337). Việc lựa chọn vật chủ biểu hiện có thể được tạo ra dựa trên các yếu tố và các yếu tố khác, như xem xét sự điều hòa và sự an toàn, chi phí sản xuất và nhu cầu và phương pháp tinh chế. Như vậy, hệ vectơ phải tương thích với tế bào chủ được sử dụng.

Sự biểu hiện trong vật chủ sinh vật nhân chuẩn có thể bao gồm sự biểu hiện trong nấm men như *Saccharomyces cerevisiae* và *Pichia pastoris*, tế bào côn trùng như tế bào *Drosophila* và tế bào *lepidopteran*, thực vật và tế bào thực vật như cây thuốc lá, ngô, cây lúa, tảo, và lemna. Tế bào sinh vật nhân chuẩn để biểu hiện cũng bao gồm dòng tế bào động vật có vú như các tế bào buồng trứng (CHO) chuột đồng Trung Quốc hoặc các tế bào thận chuột đồng con (BHK). Vật chủ biểu hiện sinh vật nhân chuẩn cũng bao gồm sự sản xuất trong động vật chuyển gen, ví dụ, bao gồm sự sản xuất trong huyết thanh, sữa và trứng.

Phân tử tái tổ hợp có thể được đưa vào tế bào chủ thông qua phương pháp, ví dụ, biến nạp, chuyển nạp, bệnh nhiễm khuẩn, điện chuyển và chuyển nạp bằng sóng âm, sao cho nhiều bản sao của trình tự gen được tạo ra. Nói chung, các phương pháp chuyển nạp thông thường được sử dụng để tạo ra các dòng tế bào vi khuẩn, động vật có vú, nấm men, hoặc côn trùng mà biểu hiện lượng lớn của chuỗi kháng thể, mà sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng kỹ thuật tiêu chuẩn (ví dụ xem tài liệu Colley et al. (1989) J. Biol. Chem., 264:17619-17622; Guide to Protein Purification, in Methods in Enzymology, vol. 182 (Deutscher, ed.), 1990). Sự biến nạp của các tế bào sinh vật nhân chuẩn và sinh vật nhân sơ được tiến hành theo kỹ thuật tiêu chuẩn (xem tài liệu, ví dụ Morrison (1977) J. Bact. 132:349-351; Clark-Curtiss and Curtiss (1983) Methods in Enzymology, 101, 347-362). Ví dụ, phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rõ để đưa trình tự nucleotit lạ vào tế bào chủ có thể được sử dụng. Phương pháp này bao gồm việc sử dụng sự chuyển nạp canxi phosphat, polybren, dung hợp thể

nguyên sinh, điện chuyển, súng bắn ADN, liposom, vi tiêm, vectơ huyết tương, vectơ virut (ví dụ, baculovirut, virut vaccinia, ađenovirut và các virut khác), và phương pháp bất kỳ khác phương pháp đã biết khác để đưa ADN hệ gen tách dòng, cADN, ADN plasmit, ADN cosmit, ADN tổng hợp hoặc nguyên liệu di truyền lạ khác vào tế bào chủ.

a. Biểu hiện ở sinh vật nhân sơ

Sinh vật nhân sơ, đặc biệt là *E. coli*, cung cấp hệ để sản xuất lượng lớn của các protein và có thể được sử dụng cho biểu hiện kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Thông thường, tế bào chủ *E. coli* được sử dụng để khuếch đại và biểu hiện các polypeptit biến đổi được đề xuất. Sự biến nạp của *E. coli* là kỹ thuật nhanh và đơn giản đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Vectơ biểu hiện đối với *E. coli* có thể chứa trình tự khởi đầu chịu cảm ứng, trình tự khởi đầu này là hữu ích để kích ứng hàm lượng cao của protein biểu hiện và để biểu hiện các protein mà thể hiện một số độc tính đối với tế bào chủ. Ví dụ về trình tự khởi đầu chịu cảm ứng bao gồm trình tự khởi đầu lac, trình tự khởi đầu trp, trình tự khởi đầu tac lai, trình tự khởi đầu ARN T7 và SP6 và trình tự khởi đầu λPL điều hòa nhiệt độ.

Các protein, như protein bất kỳ theo sáng chế, có thể được biểu hiện trong môi trường tế bào chất của *E. coli*. Đối với một số polypeptit, môi trường tế bào chất, có thể dẫn đến sự tạo thành của thể vùi không tan chứa các kết tập của protein. Tác nhân khử như đithiotreitol và β-mercaptoetanol và chất làm biến tính, như guaniđin-HCl và ure có thể được sử dụng để làm hòa tan lại các protein, sau đó là cuộn gập lại protein tan. Phương pháp khác là sự biểu hiện của protein trong khoảng gian bào của vi khuẩn mà tạo ra môi trường oxy hoá và isomeraza giống chaperonin và đisulfua isomeraza và có thể dẫn đến việc sản xuất protein tan. Ví dụ, đối với tiếp xúc với thực khuẩn thể của protein, protein được xuất vào tế bào chất sao cho chúng có thể được lắp ráp thành thực khuẩn thể. Thông thường, đoạn dẫn đầu được ngưng tụ thành protein được biểu hiện mà dẫn hướng protein vào tế bào chất. Đoạn dẫn đầu sau đó được loại bỏ bằng peptidaza tín hiệu bên trong tế bào chất. Ví dụ về đoạn dẫn đầu hướng đích vào chất gian bào bao gồm đoạn dẫn đầu pelB từ gen pectat lyaza và đoạn dẫn đầu thu được từ gen phosphataza kiềm. Trong một số trường hợp, chất gian bào biểu hiện cho phép sự thoát ra của protein được biểu hiện vào môi trường nuôi cấy. Sự tiết của protein cho

phép tinh chế nhanh và đơn giản từ dịch nổi bề mặt môi trường nuôi cấy. Các protein mà không được tiết có thể thu được từ tế bào chất bằng cách phân giải thẩm thấu. Tương tự với sự biểu hiện bào lạp, trong một số trường hợp các protein có thể trở nên không tan và chất làm biến tính và tác nhân khử có thể được sử dụng để làm thuận tiện cho sự hoà tan và cuộn gập lại. Nhiệt độ của sự cảm ứng và sự sinh trưởng cũng có thể ảnh hưởng đến mức biểu hiện và khả năng hòa tan, thường là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25 °C đến 37 °C được sử dụng. Thông thường, vi khuẩn sản xuất protein không glycosyl hóa. Như vậy, nếu protein đòi hỏi sự glycosyl hoá để thực hiện chức năng, glycosyl hoá có thể được thêm vào *in vitro* sau khi tinh chế từ tế bào chủ.

b. Tế bào nấm men

Nấm men như *Saccharomyces cerevisae, Schizosaccharomyces pombe, Yarrowia lipolytica, Kluyveromyces lactis* và *Pichia pastoris* là vật chủ biểu hiện nấm men đã biết mà có thể được sử dụng để biểu hiện kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Nấm men có thể được biến nạp với vectơ sao chép bổ sung hoặc bằng cách kết hợp ổn định trong nhiễm sắc thể bằng cách tái tổ hợp tương đồng. Thông thường, trình tự khởi đầu chịu cảm ứng được sử dụng để điều hòa sự biểu hiện gen. Ví dụ về trình tự khởi đầu này bao gồm GAL1, GAL7 và GAL5 và trình tự khởi đầu metallothionein, như CUP1, AOX1 hoặc *Pichia* khác hoặc trình tự khởi đầu nấm men khác. Vectơ biểu hiện thường bao gồm yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc như LEU2, TRP1, HIS3 và URA3 để chọn lọc và duy trì ADN được biến nạp. Các protein được biểu hiện trong nấm men thường là tan. Đồng biểu hiện với chaperonin như Bip và protein đisulfua isomeraza có thể cải thiện mức biểu hiện và khả năng hòa tan. Ngoài ra, các protein được biểu hiện trong nấm men có thể được định hướng để tiết bằng cách sử dụng peptit dung hợp tín hiệu tiết như tín hiệu tiết yếu tố loại alpha liên hợp nấm men từ *Saccharomyces cerevisae* và dung hợp với các protein bề mặt tế bào nấm men như thụ thể bám dính liên hợp Aga2p hoặc *Arxula adeninivoran*s glucoamylaza. Vị trí phân cắt proteaza như đối với Kex-2 proteaza, có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để loại bỏ được trình tự ngưng tụ từ các polypeptit được biểu hiện khi chúng ra khỏi con đường tiết. Nấm men cũng có khả năng glycosyl hoá ở motip Asn-X-Ser/Thr.

c. Các tế bào côn trùng

Các tế bào côn trùng, cụ thể là bằng cách sử dụng sự biểu hiện baculovirut, có thể được sử dụng cho biểu hiện kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Tế bào côn trùng biểu hiện hàm lượng cao của protein và có khả năng tốt nhất về sự cải biến sau dịch mã được sử dụng bằng sinh vật nhân chuẩn bậc cao. Baculovirut có phạm vi vật chủ giới hạn mà cải thiện độ an toàn và làm giảm sự quan tâm điều hòa của sự biểu hiện sinh vật nhân chuẩn. Vectơ biểu hiện thông thường sử dụng trình tự khởi đầu để biểu hiện mức độ ccao như trình tự khởi đầu polyhedron của baculovirut. Hệ baculovirut thường được sử dụng bao gồm baculovirut như virut nhiều mặt nhân *Autographa californica* (AcNPV), và virut nhiều mặt nhân *Bombyx mori* (BmNPV) và dòng tế bào ôn trùng như Sf9 thu được từ *Spodoptera frugiperda, Pseudaletia unipuncta* (A7S) và *Danaus plexippus* (DpN1). Để biểu hiện ở mức độ cao, trình tự nucleotit của phân tử được biểu hiện được ngưng tụ ngay lập tức xuôi dòng với bộ ba mở đầu polyhedrin của virut. Tín hiệu tiết động vật có vú được xử lý một cách chính xác trong tế bào côn trùng và có thể được sử dụng cho việc tiết protein được biểu hiện vào môi trường nuôi cấy. Ngoài ra, dòng tế bào *Pseudaletia unipuncta* (A7S) và *Danaus plexippus* (DpN1) sản xuất protein với mẫu glycosyl hoá tương tự với hệ tế bào động vật có vú.

Hệ biểu hiện khác trong tế bào côn trùng là việc sử dụng các tế bào biến nạp ổn định. Dòng tế bào như Schnieder 2 (S2) và tế bào Kc (*Drosophila melanogaster*) và tế bào C7 (*Aedes albopictus*) có thể được sử dụng để biểu hiện. Trình tự khởi đầu metallothionein *Drosophila* có thể được sử dụng để gây ra mức độ biểu hiện cao trong điều kiện có mặt sự cảm ứng kim loại nặng với cađimi hoặc đồng. Vectơ biểu hiện thường được duy trì bằng cách sử dụng yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc như neomyxin và hygromyxin.

d. Tế bào động vật có vú

Hệ biểu hiện động vật có vú có thể được sử dụng cho biểu hiện kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Các cấu trúc biểu hiện có thể được chuyển sang tế bào động vật có vú bằng cách nhiễm virut, như, nhưng không chỉ giới hạn ở ađenovirut hoặc virut vaccinia, hoặc bằng cách định hướng sự truyền ADN như liposom, canxi phosphat, DEAE-dextran và bằng phương pháp vật lý, như điện chuyển và vi tiêm. Vectơ biểu hiện đối với tế bào động vật có vú thường bao gồm vị trí mũ ARN thông tin, hộp TATA, trình tự khởi đầu dịch mã

(Kozak trình tự liên ứng) và các yếu tố polyadenyl hóa. Vectơ này thường bao gồm trình tự khởi đầu-gen tăng cường phiên mã để biểu hiện ở mức độ cao, ví dụ trình tự khởi đầu-gen tăng cường SV40, trình tự khởi đầu cytomegalovirut người (CMV) và đoạn lặp kết thúc dài của virut sacôm Rous. Trình tự khởi đầu-gen tăng cường này hoạt động trong nhiều loại tế bào. Trình tự khởi đầu kiểu mô và tế bào và vùng gen tăng cường cũng có thể được sử dụng để biểu hiện. Vùng trình tự khởi đầu/gen tăng cường được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vùng từ gen như elastaza I, insulin, globulin miễn dịch, virut khối u động vật có vú ở chuột nhắt, albumin, alpha fetoprotein, alpha 1 antitrypsin, beta globin, protein bazơ myelin, chuỗi nhẹ myosin 2, và bộ điều khiển gen hormone giải phóng gonadotropic. Yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc có thể được sử dụng để chọn lọc và duy trì tế bào có cấu trúc biểu hiện. Ví dụ về gen đánh dấu có tính chọn lọc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hygromyxin B phosphotransferaza, ađenosin đeaminaza, xantin-guanin phosphoribosyl transferaza, aminoglycosit phosphotransferaza, đihyđrofolat reductaza và tymiđin kinaza. Sự dung hợp với phân tử truyền tín hiệu bề mặt tế bào như TCR-ζ và FcεRI-γ có thể định hướng sự biểu hiện của protein trong trạng thái hoạt động trên bề mặt tế bào.

Nhiều dòng tế bào là có sẵn đối với sự biểu hiện động vật có vú bao gồm các tế bào chuột nhắt, chuột người, khỉ, gà và chuột đồng. Các dòng tế bào được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CHO, Balb/3T3, BHK, HeLa, MDCK, MT2, chuột nhắt NS0 (không tiết) và dòng tế bào u tuỷ khác, thể lai và dòng tế bào lai khác loại, các tế bào lympho, nguyên bào sợi, Sp2/0, COS, NIH3T3, HEK293, W138, BT483, HS578T, HTB2, BT20, T47D, 293S, 2B8, và tế bào HKB. Các dòng tế bào cũng là có sẵn được làm thích ứng với môi trường không chứa huyết thanh mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế protein tiết từ môi trường nuôi cấy tế bào. Một ví dụ là dòng tế bào EBNA-1 không chứa huyết thanh (Pham et al., (2003) Biotechnol. Bioeng. 84:332-42.)

e. Thực vật

Tế bào thực vật và thực vật chuyển gen có thể là để biểu hiện các polypeptit như polypeptit bất kỳ được mô tả ở đây. Các cấu trúc biểu hiện thường được chuyển tới thực vật bằng cách sử dụng phương pháp truyền ADN trực tiếp như bắn phá vi tiêm và

truyền qua trung gian PEG vào tế bào nguyên sinh, và với sự biến nạp qua trung gian agrobacterium. Vectơ biểu hiện có thể bao gồm trình tự trình tự khởi đầu và gen tăng cường, yếu tố kết thúc phiên mã và yếu tố kiểm soát dịch mã. Vectơ biểu hiện và kỹ thuật biến nạp thường được chua thành các vật chủ cây hai lá mầm, như *Arabidopsis* và cây thuốc lá, và vật chủ cây một lá mầm, như ngũ cốc và cây lúa. Ví dụ về trình tự khởi đầu thực vật được sử dụng để biểu hiện bao gồm trình tự khởi đầu virut khảm súp lơ, trình tự khởi đầu nopalin syntaza, trình tự khởi đầu riboza bisphosphat carboxylaza và trình tự khởi đầu ubiquitin và UBQ3. Yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc như hygromyxin, phosphomannoza isomeraza và neomyxin phosphotransferaza thường được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho việc chọn lọc và duy trì của các tế bào biến nạp. Tế bào thực vật được biến nạp có thể được duy trì trong môi trường dưới dạng các tế bào, các kết tập (mô sẹo) hoặc được tái tạo vào cây nguyên vẹn. Tế bào thực vật chuyển gen cũng có thể bao gồm tảo được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để sản xuất proteaza hoặc proteaza được cải biến (ví dụ xem tài liệu, Mayfield et al. (2003) Proc Natl Acad Sci USA 100:438-442). Bởi vì thực vật có các mẫu glycosyl hoá khác nhau so với tế bào động vật có vú, điều này có thể ảnh hưởng đến việc lựa chọn protein được tạo ra ở các vật chủ này.

4. Tinh chế kháng thể

Các phương pháp để tinh chế các polypeptit, bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, từ tế bào chủ sẽ phụ thuộc vào tế bào chủ và hệ biểu hiện được chọn. Đối với phân tử tiết, các protein nói chung được tinh chế từ môi trường nuôi cấy sau khi loại bỏ tế bào. Đối với sự biểu hiện nội bào, các tế bào có thể được phân giải và các protein được tinh chế từ chất chiết. Trong một ví dụ, các polypeptit được phân lập từ tế bào chủ bằng cách ly tâm và phân giải tế bào(ví dụ bằng bể đông lạnh-giã đông lặp lại trong đá khô / etanol), sau đó là sự ly tâm và lưu giữ dịch nổi bề mặt chứa các polypeptit. Khi sinh vật chuyển gen như thực vật và động vật chuyển gen được sử dụng để biểu hiện, các mô hoặc cơ quan có thể được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu để tạo ra chất chiết tế bào được phân giải. Ngoài ra, động vật chuyển gen sự sản xuất có thể bao gồm việc sản xuất các polypeptit trong sữa hoặc trứng, mà có thể được thu gom, và nếu cần còn các protein có thể được chiết và còn được tinh chế bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực.

Các protein, như kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, có thể được tinh chế, ví dụ, từ được phân giải dịch chiết tế bào, sử dụng kỹ thuật tinh chế protein thông thường đã biết trong lĩnh vực bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, SDS-PAGE, phân đoạn kích thước và sắc ký loại trừ kích thước, kết tủa amoni sulfat và sắc ký trao đổi ion, như trao đổi anion. Kỹ thuật tinh chế ái lực cũng có thể được sử dụng để cải thiện hiệu quả và độ tinh khiết của chế phẩm. Ví dụ, kháng thể, thụ thể và phân tử khác mà proteaza liên kết có thể được sử dụng trong tinh chế ái lực. Các cấu trúc biểu hiện cũng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để bổ sung thẻ ái lực vào protein như epitop myc, dung hợp GST hoặc His_6 và ái lực được tinh chế với kháng thể myc, nhựa glutathion và nhựa Ni, một cách tương ứng. Độ tinh khiết có thể được đánh giá bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bao gồm kỹ thuật điện di gel và nhuộm màu và đo quang phổ.

Polypeptit được phân lập sau đó có thể được phân tích, ví dụ, bằng cách phân tách trên gel (ví dụ gel SDS-Page), phân đoạn kích thước (ví dụ phân tách trên Sephacryl™ S-200 HiPrep™ 16x60 cột loại trừ kích thước (Amersham của hãng GE Healthcare Life Sciences, Piscataway, NJ). Polypeptit được phân lập cũng có thể được phân tích trong thử nghiệm liên kết, thường thử nghiệm liên kết sử dụng thành phần liên kết được liên kết vào chất mang rắn, ví dụ, vào đĩa (ví dụ thử nghiệm liên kết trên cơ sở ELISA) hoặc hạt, để xác định khả năng của chúng để liên kết với thành phần liên kết mong muốn. Thử nghiệm liên kết được bộc lộ trong phần dưới đây, mà được sử dụng để đánh giá việc liên kết thực khuẩn thể kết tủa bộc lộ các polypeptit, cũng có thể được sử dụng để đánh giá các polypeptit được phân lập trực tiếp từ dịch tan tế bào chủ. Ví dụ, thử nghiệm liên kết có thể được tiến hành để xác định xem liệu polypeptit kháng thể có liên kết với một hoặc nhiều kháng nguyên hay không, ví dụ, bằng cách phủ kháng nguyên trên chất mang rắn, cũng như là đĩa thử nghiệm và ủ polypeptit được phân lập trên chất mang rắn, sau đó là rửa và phát hiện bằng chất phản ứng bậc hai, ví dụ kháng thể được gắn nhãn enzym và cơ chất.

F. ĐÁNH GIÁ TÍNH CHẤT VÀ HOẠT TÍNH KHÁNG THỂ KHÁNG RSV

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được xác định đặc điểm theo nhiều cách đã biết rõ với một trong số các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được thử nghiệm về khả

năng để liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F của virut hợp bào hô hấp người (RSV). Thử nghiệm có thể được tiến hành, ví dụ, trong dung dịch (ví dụ, Houghten (1992) Bio/Techniques 13:412-421), on beads (Lam (1991) Nature 354:82-84), trên chip (Fodor (1993) Nature 364:555-556), trên vi khuẩn (US 5,223,409), trên bào tử (US 5,571,698; 5,403,484; và 5,223,409), trên plasmit (Cull et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1865-1869) hoặc trên thực khuẩn thể (Scott and Smith (1990) Science 249:386-390; Devlin (1990) Science 249:404-406; Cwirla et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:6378-6382; và Felici (1991) J. Mol. Biol. 222:301-310). Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà được nhận diện để liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên RSV hoặc mảnh của chúng cũng có thể được thử nghiệm về tính đặc hiệu và ái lực của chúng đối với kháng nguyên RSV. Độ đặc hiệu liên kết, hoặc epitop, có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm cạnh tranh với kháng thể kháng RSV khác và/hoặc thử nghiệm sự trung hoà virut bằng cách sử dụng thể đột biến kháng kháng thể đơn dòng (MARM). Ngoài ra, thử nghiệm *in vitro* và mẫu động vật *in vivo* bằng cách sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng để đo hàm lượng của RSV trung hoà bị ảnh hưởng bởi sự tiếp xúc hoặc sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

1. Thử nghiệm liên kết

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được đánh giá về khả năng của chúng để liên kết với đích được chọn (ví dụ, virut RSV hoặc protein F RSV được phân lập) và tính đặc hiệu đối với các đích này bằng phương pháp bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Thử nghiệm Được lấy làm ví dụ được đề xuất trong các ví dụ 5 và 8 dưới đây, và được mô tả dưới đây. Thử nghiệm liên kết có thể được tiến hành trong dung dịch, hỗn dịch hoặc trên chất mang rắn. Ví dụ, kháng nguyên đích có thể là cố định vào chất mang rắn (ví dụ, bề mặt cacbon hoặc chất dẻo, đĩa hoặc chip nuôi cấy mô) và được tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Kháng thể không liên kết hoặc protein đích có thể được rửa đi và phức chất liên kết sau đó có thể được phát hiện. Thử nghiệm liên kết có thể được tiến hành trong các điều kiện để làm giảm liên kết không đặc hiệu, như bằng cách sử dụng chất đệm có độ bền ion cao (ví dụ, 0,3-0,4 M NaCl) với chất tẩy rửa không ion (ví dụ, 0,1% Triton X-100 hoặc Tween 20) và/hoặc protein

phong bế (ví dụ, albumin huyết thanh bò hoặc gelatin). Sự kiểm soát âm tính cũng có thể được bao gồm trong thử nghiệm dưới dạng phép đo liên kết nền. Ái lực liên kết có thể được xác định sử dụng phân tích Scatchard (Munson et al., (1980) Anal. Biochem., 107:220), cộng hưởng plasmon bề mặt, đo nhiệt lượng đẳng nhiệt, hoặc các phương pháp khác đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Thử nghiệm miễn dịch được lấy làm ví dụ mà có thể được sử dụng để phân giải liên kết đặc hiệu miễn dịch và khả năng phản ứng chéo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hệ thử nghiệm cạnh tranh và không cạnh tranh bằng cách sử dụng kỹ thuật như, nhưng không chỉ giới hạn ở, thẩm tách westen, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ, ELISA (thử nghiệm thẩm tách miễn dịch liên kết enzym), Meso Scale Discovery (MSD, Gaithersburg, Maryland), thử nghiệm miễn dịch "kẹp", thử nghiệm kết tủa miễn dịch, ELISPOT, phản ứng chất kết tủa, phản ứng chất kết tủa khuếch tán gel, thử nghiệm khuếch tán miễn dịch, thử nghiệm dính kết, thử nghiệm cố định bổ thể, thử nghiệm đo bức xạ miễn dịch, thử nghiệm miễn dịch phát huỳnh quang, thử nghiệm miễn dịch protein A. Các thử nghiệm này là thông thường và đã biết trong lĩnh vực (xem tài liệu, ví dụ, Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York). Dạng thử nghiệm khác bao gồm thử nghiệm miễn dịch liposom (LIA), mà sử dụng liposom được thiết kế để liên kết các phân tử cụ thể (ví dụ kháng thể) và giải phóng chất phản ứng hoặc yếu tố đánh dấu được bao nang. Các hóa chất được giải phóng sau đó được phát hiện theo kỹ thuật tiêu chuẩn (xem tài liệu Monroe et al., (1986) Amer. Clin. Prod. Rev. 5:34-41). Thử nghiệm miễn dịch được lấy làm ví dụ không làm giới hạn sáng chế như được mô tả vắn tắt dưới đây.

Quy trình kết tủa miễn dịch nói chung bao gồm bước dung giải quần thể tế bào trong chất đệm dung giải như chất đệm RIPA (1% NP-40 hoặc Triton X-100, 1% natri deoxycholat, 0,1% SDS, 0,15 M NaCl, 0,01 M natri phosphat ở độ pH 7,2, 1% Trasylol) được bổ sung protein phosphataza và/hoặc chất ức chế proteaza (ví dụ, EDTA, PMSF, aprotinin, natri vanađat), bổ sung kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm vào dịch tan tế bào, ủ trong một khoảng thời gian (ví dụ, từ 1 đến 4 giờ) ở 40°C, bổ sung hạt protein A và/hoặc protein G sepharoza vào dịch tan tế bào, ủ trong khoảng một giờ hoặc lâu hơn ở 40 °C, rửa các hạt này trong chất đệm dung giải và tái tạo huyền phù các hạt này trong mẫu SDS/ chất đệm. Khả

năng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm để làm kết tủa miễn dịch kháng nguyên cụ thể có thể được đánh giá bằng cách, ví dụ, phân tích thẩm tách westen. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực thông thạo với quy trình này và các thông số mà có thể được cải biến để làm tăng liên kết kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với kháng nguyên và làm giảm nền (ví dụ, làm sạch trước dịch tan tế bào với hạt sepharoza). Thông tin thêm về quy trình kết tủa miễn dịch xem trong tài liệu, ví dụ, Ausubel et al., eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 10.16.1.

Phân tích thẩm tách westen nói chung bao gồm bước điều chế mẫu protein, điện di mẫu protein trong gel polyacrylamit (ví dụ, 8%-20% SDS-PAGE phụ thuộc vào khối lượng phân tử của kháng nguyên), chuyển mẫu protein từ gel polyacrylamit vào màng như nitroxenluloza, PVDF hoặc nylon, phong bế màng trong dung dịch phong bế (ví dụ, PBS với 3% BSA hoặc sữa không béo), rửa màng trong chất đệm rửa (ví dụ, PBS-Tween 20), phong bế màng với kháng thể bậc một hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng (tức là, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm) được pha loãng trong chất đệm phong bế, rửa màng trong chất đệm rửa, phong bế màng với kháng thể bậc hai (mà nhận ra kháng thể bậc một, ví dụ, kháng thể kháng người) được dung hợp vào cơ chất enzym (ví dụ, cho mỗi oxidaza cây cải ốc ven biển hoặc phosphataza kiềm) hoặc phân tử phóng xạ (ví dụ, ^{32}P hoặc ^{125}I) được pha loãng trong chất đệm phong bế, rửa màng trong chất đệm rửa, và phát hiện sự có mặt của kháng nguyên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã quen thuộc với quy trình này và các thông số mà có thể được cải biến để làm tăng tín hiệu được phát hiện và để làm giảm nhiễu nền.Thông tin thêm về quy trình thẩm tách westen xem trong tài liệu, ví dụ, Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 10.8.1.

ELISA bao gồm bước điều chế kháng nguyên, phủ giếng của đĩa vi chuẩn độ 96 giếng bằng kháng nguyên, bổ sung kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm được dung hợp vào hợp chất có thể phát hiện được như cơ chất enzym (ví dụ, cho mỗi oxidaza cây cải ốc ven biển hoặc phosphataza kiềm) vào giếng và ủ trong một khoảng thời gian, và phát hiện sự có mặt của kháng nguyên. Trong ELISA, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm không có được dung hợp vào hợp chất có thể phát hiện được; thay vào đó, kháng thể thứ hai

(mà nhận ra kháng thể được quan tâm) được dung hợp vào hợp chất có thể phát hiện được có thể được bổ sung vào giếng. Ngoài ra, thay cho việc phủ giếng bằng kháng nguyên, kháng thể có thể được phủ vào giếng. Trong trường hợp này, kháng thể thứ hai được dung hợp vào hợp chất có thể phát hiện được có thể được thêm vào sau đó bổ sung kháng nguyên được quan tâm vào giếng đã được phủ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực quen thuộc với quy trình này và các thông số mà có thể được cải biến để làm tăng tín hiệu được phát hiện cũng như các thay đổi khác của ELISA là đã biết trong lĩnh vực. Thông tin thêm về ELISA xem trong tài liệu, ví dụ, Ausubel et al, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York at 11.2.1. Các ví dụ 5 và 8 là ví dụ về thử nghiệm liên kết để liên kết kháng thể kháng RSV với protein F RSV.

Ái lực liên kết của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với kháng nguyên và sự phân ly của sự tương tác kháng thể-kháng nguyên có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm liên kết cạnh tranh. Một ví dụ về thử nghiệm liên kết cạnh tranh là thử nghiệm bức xạ miễn dịch gồm việc ủ kháng nguyên được gắn nhãn (ví dụ, ^{3}H hoặc ^{125}I) với kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được quan tâm trong điều kiện có mặt lượng tăng của kháng nguyên không được gắn nhãn, và phát hiện kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên kết với kháng nguyên được gắn nhãn. Ái lực của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế đối với kháng nguyên RSV và tốc độ liên kết có thể được xác định từ dữ liệu bằng Phân tích đồ thị Scatchard. Sự cạnh tranh với kháng thể thứ hai cũng có thể được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ. Trong trường hợp này, kháng nguyên RSV được ủ với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được dung hợp vào hợp chất được gắn nhãn (ví dụ, ^{3}H hoặc ^{125}I) trong điều kiện có mặt lượng tăng của kháng thể thứ hai không được gắn nhãn. Trong một số ví dụ, cộng hưởng plasmon bề mặt (ví dụ, BiaCore 2000, Biacore AB, Upsala, Sweden và GE Healthcare Life Sciences; Malmqvist (2000) Biochem. Soc. Trans. 27:335) phân tích động học có thể được sử dụng cho việc xác định tốc độ liên kết và giải phóng liên kết của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với kháng nguyên RSV. Phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt động học bao gồm bước phân tích sự liên kết và phân ly của kháng nguyên RSV từ chip với việc cố định kháng thể hoặc mảnh của chúng trên

bề mặt của chúng.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để ức chế liên kết RSV với thụ thể tế bào chủ của nó bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, các tế bào biểu hiện thụ thể đối với RSV có thể được tiếp xúc với RSV với sự có mặt hoặc vắng mặt của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và khả năng của kháng thể hoặc mảnh của chúng để ức chế liên kết RSV có thể đo được bằng, ví dụ, đếm tế bào theo dòng hoặc thử nghiệm nhấp nháy. RSV (ví dụ, kháng nguyên RSV như F glycoprotein hoặc glycoprotein G) hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể có thể được gắn nhãn bằng hợp chất có thể phát hiện được như nhãn phóng xạ (ví dụ, ^{32}P, ^{35}S, và ^{125}I) hoặc nhãn phát huỳnh quang (ví dụ, isothioxyanat phát huỳnh quang, rhodamin, phycoerythrin, phycoxyanin, allophycoxyanin, o-phtalđehyt và fluorescamin) để có thể phát hiện sự tương tác giữa RSV và thụ thể tế bào chủ của nó.

Khả năng của kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để ức chế RSV khỏi sự liên kết với thụ thể của nó cũng có thể được xác định trong thử nghiệm ngoài tế bào. Ví dụ, RSV hoặc kháng nguyên RSV như glycoprotein F có thể là được tiếp xúc với kháng thể hoặc mảnh của chúng và khả năng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể để ức chế RSV hoặc kháng nguyên RSV khỏi sự liên kết với thụ thể tế bào chủ của nó có thể được xác định. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên là cố định trên chất mang rắn và RSV hoặc kháng nguyên RSV được gắn nhãn bằng hợp chất có thể phát hiện được. Trong một số ví dụ, RSV hoặc kháng nguyên RSV được cố định trên chất mang rắn và kháng thể hoặc mảnh của chúng được gắn nhãn bằng hợp chất có thể phát hiện được. RSV hoặc kháng nguyên RSV có thể được tinh chế một phần hoặc hoàn toàn (ví dụ, một phần hoặc hoàn toàn không chứa các polypeptit khác) hoặc một phần của dịch tan tế bào. Trong một số ví dụ, kháng nguyên RSV có thể là protein dung hợp gồm kháng nguyên RSV và miền như glutathionin-S-transferaza. Trong một số ví dụ, kháng nguyên RSV có thể được biotinyl hóa bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ kit biotinyl hóa, hóa chất Pierce; Rockford, III.).

2. Độ đặc hiệu liên kết

Độ đặc hiệu liên kết, hoặc epitop, của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được xác định bằng thử nghiệm bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt, thử nghiệm cạnh tranh và thử nghiệm trung hoà virut bằng cách sử dụng thể đột biến kháng kháng thể đơn dòng (MARM). Epitop có thể là trong protein được phân lập, tức là protein F được phân lập, hoặc trong protein trong virut. Khả năng của hai kháng thể để liên kết với cùng epitop có thể được xác định bằng thử nghiệm đã biết trong lĩnh vực như, ví dụ, thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt và thử nghiệm cạnh tranh kháng thể. Thông thường, kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop có thể cạnh tranh để liên kết với epitop, mà có thể được đo, ví dụ, bằng thử nghiệm cạnh tranh liên kết *in vitro* (ví dụ, ELISA cạnh tranh), bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực. Thông thường, kháng thể thứ nhất mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với cùng epitop thì kháng thể thứ hai có thể cạnh tranh để liên kết với epitop bằng khoảng 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, trong đó tỷ lệ phần trăm cạnh tranh khả năng đo được của kháng thể thứ hai để thay thế kháng thể thứ nhất liên kết với epitop. Trong thử nghiệm cạnh tranh được lấy làm ví dụ, kháng nguyên được ủ với sự có mặt của dịch pha loãng giới hạn định trước của kháng thể được gắn nhãn (ví dụ, 50-70% saturation hàm lượng), và serial dilution của unlabeled kháng thể cạnh tranh. Competition được xác định bằng cách đo liên kết kháng thể được gắn nhãn với kháng nguyên về sự giảm bất kỳ của liên kết trong điều kiện có mặt kháng thể cạnh tranh. Sự biến đổi của thử nghiệm, bao gồm các kỹ thuật gắn nhãn và phương pháp phát hiện khác nhau bao gồm, ví dụ, đo bức xạ, sự phát huỳnh quang, sự phát hiện enzym và đo nhiệt lượng, là đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, như được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 10 dưới đây, kháng thể IgG 58c5 và motavizumab không cạnh tranh để liên kết với protein F RSV, do đó cho thấy rằng kháng thể IgG 58c5 liên kết với epitop khác với motavizumab.

Khả năng của kháng thể thứ nhất để liên kết với cùng epitop như kháng thể thứ hai cũng có thể được xác định, ví dụ, bằng thử nghiệm trung hoà virut bằng cách sử dụng thể đột biến kháng kháng thể đơn dòng. MARM là virut hợp bào hô hấp đột biến (RSV) mà không bị làm trung hòa bằng kháng thể đơn dòng mà làm trung hòa virut RSV kiểu dại, tức là MARM là thể đột biến giải thoát RSV. MARM được tạo ra bằng

cách nuôi cấy RSV kiểu dại trong điều kiện có mặt kháng thể đơn dòng cho các chu kỳ liên tiếp của sự sao chép virut trong điều kiện có mặt kháng thể sao cho sau mỗi chu kỳ liên tiếp của sự sao chép virut, tác dụng gây bệnh tế bào (CPE) quan sát được trong điều kiện có mặt hàm lượng tăng của kháng thể cho đến khi virut đột biến dẫn đến tạo thành nó không bị làm trung hòa bằng kháng thể. Nếu kháng thể thứ nhất có thể làm trung hòa MARM được tạo ra kháng kháng thể thứ hai, có thể kết luận rằng kháng thể liên kết đặc hiệu với hoặc tương tác với các epitop khác nhau. Ví dụ, trong đó kháng thể thứ nhất kháng RSV làm trung hòa RSV kiểu dại nhưng không làm trung hòa RSV đột biến cụ thể (tức là, MARM), kháng thể thứ hai mà làm trung hòa RSV kiểu dại nhưng không làm trung hòa RSV đột biến cụ thể thường liên kết với cùng epitop trên RSV với kháng thể thứ nhất. Trong đó kháng thể thứ nhất kháng RSV làm trung hòa RSV kiểu dại nhưng không làm trung hòa RSV đột biến cụ thể, kháng thể thứ hai mà làm trung hòa RSV kiểu dại và RSV đột biến cụ thể nói chung không liên kết với cùng epitop trên RSV như kháng thể thứ nhất.

Ví dụ, như được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 9 dưới đây, IgG 58c5 theo sáng chế có khả năng trung hoà MARM được tạo ra trước đây kháng các kháng thể kháng RSV khác nhau, bao gồm MARM 1129, được tạo ra kháng MAb 1129, kháng thể cha mẹ đối với palivizumab và motavizumab (xem tài liệu, Johnson et al. (1997) J. Infect. Disease 176:1215-1224 và US 5,824,307), MARM 19, được tạo ra kháng Fab 19 (xem tài liệu Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10164-10168) và MARM 151, được tạo ra kháng MAb 151 (xem tài liệu, Mufson et al., (1985) J. Gen. Virol, 66:2111-2124). Như vậy, IgG 58c5 liên kết với các epitop khác nhau trên protein F sau đó là kháng thể Fab 19, MAb 151 và MAb 1129.

Như được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 11 dưới đây, MARMs được tạo ra kháng motavizumab và IgG 58c5. Motavizumab MARM, được tạo ra sau 5-7 chu kỳ chọn lọc, chứa đột biến axit amin đơn lẻ (K272E, SEQ ID NO:1642) được so sánh với protein F RSV kiểu dại. Đột biến ở axit amin K272 thống nhất với đột biến đã biết mà phá vỡ liên kết kháng thể bố mẹ của motavizumab (xem tài liệu, Zhao et al., (2004) J. Infectious Diseases 190:1941-1946). IgG 58c5 MARM, được tạo ra sau 10 chu kỳ chọn lọc, chứa 3 đột biến axit amin (N63K, M115K và E295G, SEQ ID NO:1643) được so sánh với protein F RSV kiểu dại. Đột biến ảnh hưởng đến sự thoát ra trong IgG 58c5 MARM không được xác định trước đó như là vị trí kháng nguyên đối với

các kháng thể đơn dòng khác nhau mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein F RSV (xem tài liệu, ví dụ Beeler et al. (1989) J. Virology 63(7):2841-2950, Crowe et al. (1998) Virology 252:373-375; Zhao et al., (2004) J. Infectious Diseases 190:1941-1946; Liu et al., (2007) Virology Journal 4:71). Ngoài ra, như thể hiện trong Ví dụ 11 dưới đây, IgG 58c5 làm trung hòa motavizumab MARM, và motavizumab làm trung hòa IgG 58c5 MARM. Như vậy, IgG 58c5 liên kết với các epitop khác nhau của protein F RSV chứ không phải motavizumab.

3. Thử nghiệm *in vitro* để phân tích tác dụng trung hoà virut của kháng thể

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được phân tích bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để phát hiện sự trung hoà virut. Các phương pháp để phát hiện sự trung hoà virut bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm mảng và thử nghiệm về tác dụng ức chế sự tạo thành syncytium. Thử nghiệm có thể được sử dụng để đánh giá, ví dụ, tác dụng ức chế của sự gắn virut, sự thâm nhập virut và sự lan tỏa của virut từ tế bào này sang tế bào khác (xem tài liệu, ví dụ Burioni et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:355-359; Sanna et al. (2000) Virology 270:386-396l; và De Logu et al., (1998) J Clin Microbiol 36:3198-3204). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định thử nghiệm bất kỳ có khả năng đo sự trung hoà virut.

Thử nghiệm mảng thông thường bao gồm, ví dụ, thử nghiệm khử mảng, thử nghiệm khử kích thước mảng, thử nghiệm trung hoà và thử nghiệm động học trung hoà. Các thử nghiệm này đo sự tạo thành của các mảng virut (tức là diện tích của các tế bào bị phân giải) sau khi gây nhiễm các lớp tế bào đơn lẻ đích bằng virut. Dòng tế bào đích được lấy làm ví dụ mà có thể được sử dụng trong thử nghiệm khử mảng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào Vero, tế bào MRC-5, tế bào RC-37, tế bào BHK-21/C13 và tế bào HEp-2. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định dòng tế bào đích thích hợp để sử dụng trong thử nghiệm mảng. Việc chọn lọc dòng tế bào thích hợp để thử nghiệm mảng có thể phụ thuộc vào các yếu tố đã biết, như, ví dụ, khả năng gây nhiễm tế bào và khả năng của virut để nhân lên trong tế bào đích và làm tan tế bào đích. Ví dụ 6 và 9 là các ví dụ về thử nghiệm trung hoà *in vitro*.

Thử nghiệm khử mảng có thể được sử dụng để đo khả năng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để thực hiện sự trung hoà virut

trong dung dịch. Trong thử nghiệm khử mảng được lấy làm ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và virut là được ủ trước trước khi bổ sung tế bào đích. Sau đó, tế bào đích được nhiễm hỗn hợp kháng thể/virut và thử nghiệm mảng được tiến hành sau giai đoạn nhiễm định trước. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định thời gian ủ cần thiết dựa trên các ví dụ đã biết trong lĩnh vực. Sự giảm số lượng mảng virut được tạo ra sau khi gây nhiễm tế bào đích cho thấy khả năng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để ngăn ngừa sự liên kết virut với tế bào đích, sự độc lập của sự gắn kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng vào tế bào đích và/hoặc kháng thể, hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, sự nội hóa.

Thử nghiệm khử kích thước mảng có thể được sử dụng để đo khả năng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để ức chế sự lan truyền virut từ tế bào này sang tế bào khác. Trong thử nghiệm khử kích thước mảng được lấy làm ví dụ, tế bào đích trước tiên được gây nhiễm virut trong khoảng thời gian gây nhiễm định trước và sau đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được thêm vào tế bào bị gây nhiễm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định thời gian ủ cần thiết dựa trên các ví dụ đã biết trong lĩnh vực. Sự giảm kích thước (tức là đường kính) của các mảng virut thể hiện rằng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có khả năng ngăn ngừa sự lan truyền virut từ tế bào này sang tế bào khác.

Thử nghiệm trung hoà virut có thể được sử dụng để đo khả năng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để thực hiện sự trung hoà virut ở bề mặt tế bào đích bằng sự kết hợp của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với tế bào đích trước khi bộc lộ với virut. Trong thử nghiệm trung hoà virut được lấy làm ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và tế bào đích được ủ trước trong khoảng thời gian định trước để cho phép sự liên kết của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với tế bào đích. Sau khoảng thời gian ủ trước, kháng thể không liên kết được loại ra và tế bào đích bị lây nhiễm với virut. Sự giảm số lượng các mảng trong thử nghiệm này cho thấy khả năng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virut phụ thuộc vào sự gắn với tế bào đích và/hoặc sự nội bộ hóa của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Thử nghiệm này cũng có thể được sử dụng để

đo động học trung hoà bằng cách thay đổi hàm lượng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên và thời gian ủ trước.

Thử nghiệm được lấy làm ví dụ về tác dụng ức chế của sự tạo thành syncytium có thể được sử dụng để đo tác dụng ức chế qua trung gian kháng thể của virut gây bệnh tế bào bằng cách phong bế sự tạo thành của hợp bào khi sử dụng chủng virut kích thích dung hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định chủng virut kích thích dung hợp thích hợp để sử dụng trong thử nghiệm này.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để ức chế hoặc điều hòa giảm sự sao chép RSV bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, sự sao chép RSV có thể được thử nghiệm bằng thử nghiệm mảng như được nêu, ví dụ, by Johnson et al. (1997) Journal of Infectious Diseases 176:1215-1224. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để ức chế hoặc điều hòa giảm biểu hiện của các polypeptit RSV. Kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phân tích thẩm tách westen, phân tích thẩm tách Northern, và RT-PCR có thể được sử dụng để đo sự biểu hiện của các polypeptit RSV.

4. Mẫu động vật *in vivo* để đánh giá hiệu quả của kháng thể kháng RSV

Nghiên cứu *in vivo* studies sử dụng mẫu động vật có thể được tiến hành để đánh giá công hiệu của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Nghiên cứu *in vivo* sử dụng mẫu động vật có thể được tiến hành để đánh giá độc tính bất kỳ bằng cách sử dụng kháng thể này hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Nhiều thử nghiệm, như các thử nghiệm sử dụng mẫu động vật *in vivo*, là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để đánh giá khả năng của kháng thể kháng RSV để ức chế hoặc điều trị bệnh nhiễm virut RSV và để thử nghiệm độc tính bất kỳ. Tác dụng trị liệu của kháng thể kháng RSV có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mẫu động vật của sự nhiễm khuẩn gây bệnh, bao gồm mẫu động vật của bệnh nhiễm virut. Mẫu động vật này là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mẫu động vật của bệnh nhiễm RSV, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuột cây bông, chuột nhắt lai cùng dòng, con bê, chồn

sương, chuột đồng, chuột lang, tinh tinh, khỉ cú, khỉ rhesus, khỉ xanh châu Phi, khỉ cebus, khỉ sóc, khỉ Nam Ấn thẻ dài, khỉ đầu chó, (xem tài liệu, ví dụ, Prince et al. (1978) Am. J. Pathol. 93:771-791; Prince et al. (1979) Infect. Immunol. 26:764-766; Byrd và Prince (1997) Clinical Infectious Diseases 25:1363-1368, bao gồm các tài liệu tham khảo được viện dẫn theo sáng chế, đối với các mẫu được lấy làm ví dụ của bệnh nhiễm RSV). Để thử nghiệm *in vivo* độc tính của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên hoặc hợp phần, hệ mẫu động vật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực có thể được sử dụng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuột, chuột nhắt, bò, khỉ, và thỏ.

5. Thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* để đo hiệu quả kháng thể

Hiệu quả trong điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virut có thể là đã được chứng minh bằng sự phát hiện khả năng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế để ức chế sự sao chép của virut, để ức chế sự truyền hoặc ngăn ngừa virut khỏi sự tự thiết lập trong vật chủ của nó, để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh nhiễm RSV, hoặc để ngăn ngừa, cải thiện hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến bệnh nhiễm RSV. Việc điều trị được xem là trị liệu nếu, ví dụ, có sự giảm của tải virut, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng, sự giảm thời gian mắc bệnh nhiễm RSV, hoặc sự giảm về tỷ lệ tử vong và/hoặc tình trạng bệnh sau khi sử dụng kháng thể hoặc hợp phần theo sáng chế. Ngoài ra, việc điều trị được xem là trị liệu nếu there là làm tăng trong đáp ứng miễn dịch sau khi sử dụng một hoặc nhiều kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với một hoặc nhiều kháng nguyên RSV.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* về khả năng gây ra sự biểu hiện của xytokin như IFN-α, IFN-β, IFN-γ, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 và IL-15. Kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng để đo mức độ biểu hiện của xytokin. Ví dụ, mức độ biểu hiện của xytokin có thể đo được bằng cách phân tích hàm lượng của ARN của xytokin bằng cách, ví dụ, RT-PCR và phân tích thẩm tách Northern, và bằng cách phân tích hàm lượng của xytokin bằng cách, ví dụ, kết tủa miễn dịch sau đó là phân tích thẩm tách westen hoặc ELISA.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng

chế có thể được thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* về khả năng của chúng để điều hòa hoạt tính sinh học của các tế bào miễn dịch, bao gồm các tế bào miễn dịch người (ví dụ, tế bào T, tế bào B, và tế bào giết tự nhiên). Khả năng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên để điều hòa hoạt tính sinh học của các tế bào miễn dịch có thể được đánh giá bằng cách phát hiện sự biểu hiện của kháng nguyên, phát hiện quá trình tăng sinh của các tế bào miễn dịch, phát hiện sự kích hoạt của phân tử truyền tín hiệu, phát hiện chức năng phản ứng lại với kích thích của các tế bào miễn dịch, hoặc phát hiện quá trình biệt hóa của các tế bào miễn dịch. Kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng để đo các hoạt tính này. Ví dụ, quá trình tăng sinh tế bào có thể được thử nghiệm bằng thử nghiệm hợp nhất ^{3}H-tymiđin và đếm tế bào màu xanh da trời trypan. Sự biểu hiện kháng nguyên có thể được thử nghiệm, ví dụ, bằng thử nghiệm miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hệ thử nghiệm cạnh tranh và không cạnh tranh bằng cách sử dụng kỹ thuật như thẩm tách westen, thử nghiệm miễn dịch phóng xạ hóa mô miễn dịch, ELISA (thử nghiệm thẩm tách miễn dịch liên kết enzym), thử nghiệm miễn dịch "kẹp", thử nghiệm kết tủa miễn dịch, phản ứng chất kết tủa, phản ứng chất kết tủa khuếch tán gel, thử nghiệm khuếch tán miễn dịch, thử nghiệm dính kết, thử nghiệm cố định bổ thể, thử nghiệm đo bức xạ miễn dịch, thử nghiệm miễn dịch phát huỳnh quang, thử nghiệm miễn dịch protein A và phân tích FACS. Sự kích hoạt của phân tử truyền tín hiệu có thể được thử nghiệm, ví dụ, bằng thử nghiệm kinaza và thử nghiệm dịch chuyển điện di (EMSA).

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để ức chế mức độ sao chép virut hoặc làm giảm tải virut trong thử nghiệm *in vitro*, *ex vivo* và *in vivo*. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để làm giảm khoảng thời gian của bệnh nhiễm RSV. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng để làm tăng thời gian sống của người bị mắc bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 95%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 99%. Ngoài ra, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng giảm

thời gian nằm viện của người bị mắc bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 95%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 99%. Kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được sử dụng để phân tích chức năng của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế *in vivo*.

Theo các phương pháp và việc sử dụng theo sáng chế, thử nghiệm lâm sàng với người không cần phải tiến hành để chứng minh hiệu quả phòng ngừa và/hoặc trị liệu của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Nghiên cứu *in vitro* và mẫu động vật bằng cách sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được ngoại suy sang người và đủ để chứng minh khả năng sử dụng để phòng ngừa và/hoặc trị liệu của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên.

H. SỬ DỤNG CHẨN ĐOÁN

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm chẩn đoán để phát hiện, tinh chế, và/hoặc trung hoà RSV. Thử nghiệm chẩn đoán được lấy làm ví dụ bao gồm phát hiện RSV *in vitro* và *in vivo*. Ví dụ, thử nghiệm sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế để đo định tính và định lượng hàm lượng của RSV trong mẫu sinh học được phân lập (ví dụ nước bọt) hoặc *in vivo* được đề xuất.

Như được nêu theo sáng chế, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được tiếp hợp với gốc có thể phát hiện được để phát hiện *in vitro* hoặc *in vivo*. Kháng thể này có thể được sử dụng, ví dụ, để đánh giá sự khu trú và/hoặc sự lưu của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng ở vị trí *in vivo*, như, ví dụ, vị trí niêm mạc. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên hợp với gốc có thể phát hiện được có thể được phát hiện *in vivo* bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên hợp với gốc có thể phát hiện được cũng có thể được phát hiện trong mẫu sinh học được phân lập, như mẫu mô hoặc dịch lỏng thu được từ đối tượng sau khi sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

1. Phát hiện *in vitro* sự lây nhiễm

Nhìn chung, RSV có thể được phát hiện ở đối tượng hoặc bệnh nhân dựa trên sự có mặt của một hoặc nhiều protein RSV và/hoặc polynucleotit mã hóa cho protein này trong mẫu sinh học (ví dụ máu, huyết thanh, nước bọt, nước tiểu và/hoặc tế bào hoặc mô thích hợp khác) thu được từ đối tượng hoặc bệnh nhân. Các protein này có thể được sử dụng làm yếu tố đánh dấu để chỉ ra sự có mặt hoặc vắng mặt của RSV ở đối tượng hoặc bệnh nhân. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng để phát hiện hàm lượng của kháng nguyên và/hoặc epitop mà liên kết với chất trong mẫu sinh học.

Nhiều dạng thử nghiệm là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực để sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để phát hiện yếu tố đánh dấu polypeptit trong mẫu (xem tài liệu, ví dụ Harlow and Lane, Antibody: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988). Nhìn chung, sự có mặt hoặc vắng mặt của RSV ở đối tượng hoặc bệnh nhân có thể được xác định bằng cách cho mẫu sinh học thu được từ đối tượng hoặc bệnh nhân tiếp xúc với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và phát hiện trong mẫu hàm lượng của polypeptit mà liên kết với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ, thử nghiệm bao gồm bước sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cố định trên chất mang rắn để liên kết với và loại bỏ polypeptit đích khỏi phần còn lại của mẫu. Polypeptit liên kết sau đó có thể được phát hiện bằng cách sử dụng chất phản ứng phát hiện có chứa nhóm báo cáo và liên kết đặc hiệu với phức chất kháng thể/polypeptit. Chất phản ứng phát hiện này có thể chứa, ví dụ, các chất liên kết mà liên kết đặc hiệu với polypeptit hoặc kháng thể hoặc chất khác mà liên kết đặc hiệu với các chất liên kết.

Trong một số ví dụ, thử nghiệm cạnh tranh có thể được sử dụng, trong đó polypeptit được gắn nhãn bằng nhóm báo cáo và cho phép để liên kết với kháng thể kháng RSV cố định hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng sau khi ủ kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng với mẫu. Mức độ mà các thành phần của mẫu ức chế sự liên kết của polypeptit được gắn nhãn với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng là dấu hiệu của khả năng hoạt

động của mẫu với kháng thể kháng RSV cố định hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các polypeptit thích hợp để sử dụng trong thử nghiệm bao gồm protein F RSV chiều dài đầy đủ và một phần của chúng, bao gồm miền ngoại bào của protein F RSV, mà kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng liên kết với, như được nêu trên đây.

Chất mang rắn có thể là nguyên liệu bất kỳ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà protein có thể được gắn ovwis. Ví dụ, chất mang rắn có thể là giếng thử nghiệm trong đĩa vi chuẩn độ hoặc nitroxenluloza hoặc màng thích hợp khác. Chất mang cũng có thể là hạt hoặc đĩa, như bằng nguyên liệu thủy tinh, sợi thủy tinh, nhựa mủ hoặc chất dẻo như polystyren hoặc polyvinylclorrua. Chất mang cũng có thể là hạt từ tính hoặc bộ cảm biến quang sợi, như đã bộc lộ, ví dụ, trong US 5,359,681. Kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể là cố định trên chất mang rắn bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể là cố định bằng cách hấp phụ vào giếng trong đĩa vi chuẩn độ hoặc vào màng. Trong trường hợp này, sự hấp phụ có thể đạt được bằng cách cho kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, trong chất đệm thích hợp, tiếp xúc với chất mang rắn trong khoảng thời gian thích hợp. Thời gian tiếp xúc thay đổi tùy theo nhiệt độ, nhưng thường là từ khoảng 1 giờ đến khoảng 1 ngày. Nhìn chung, việc tiếp xúc của giếng chất dẻo đĩa vi chuẩn độ (như polystyren hoặc polyvinylclorrua) với lượng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng nằm trong khoảng từ 10 ng đến khoảng 10 µg, và thường từ khoảng 100 ng đến khoảng 1 µg, là đủ để làm cố định một cách thỏa đáng lượng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Sự gắn cộng hóa trị của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng vào chất mang rắn có thể nói chung đạt được bằng cách trước hết cho chất mang phản ứng với chất phản ứng hai chức mà sẽ phản ứng với chất mang và nhóm chức, như hyđroxyl hoặc nhóm amino, trên kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được gắn cộng hóa trị vào chất mang có chất bao polyme thích hợp bằng cách sử dụng benzoquinon hoặc bằng cách ngưng tụ nhóm alđehyt trên nền với amin và hyđro hoạt tính trên thành phần liên kết (xem tài liệu, ví dụ Pierce

Immunotechnology Catalog and Handbook, 1991, at A12-A13).

Trong một số ví dụ, thử nghiệm được tiến hành ở dạng thử nghiệm chảy qua hoặc dải, được chọn từ nhóm gồm kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cố định trên màng, như nitroxenluloza. Trong thử nghiệm chảy qua, các polypeptit trong mẫu liên kết với kháng thể kháng RSV cố định hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng khi mẫu đi qua màng. Chất liên kết được gắn nhãn thứ hai sau đó liên kết với phức chất kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng-polypeptit khi dung dịch chứa chất liên kết thứ hai chảy qua màng.

Quy trình thử nghiệm bổ sung trong lĩnh vực mà là thích hợp để sử dụng với protein RSV hoặc kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất. Thảo luận trên đây được dự định là chỉ nhằm mục đích ví dụ. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng các quy trình trên đây có thể là được cải biến một cách dễ dàng để sử dụng các polypeptit RSV để phát hiện kháng thể mà liên kết với các polypeptit này trong mẫu sinh học. Việc phát hiện kháng thể đặc hiệu protein này có thể cho phép để xác định bệnh nhiễm RSV.

Để cải thiện độ nhạy, yếu tố đánh dấu protein RSV phức hợp có thể được thử nghiệm trong mẫu xác định. Rõ ràng rằng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng đặc hiệu đối với các polypeptit RSV khác nhau có thể được kết hợp trong thử nghiệm đơn lẻ. Ngoài ra, đoạn mồi hoặc đoạn dò phức hợp có thể được sử dụng đồng thời. Sự chọn lọc yếu tố đánh dấu protein RSV có thể là dựa trên thử nghiệm thông thường để xác định hỗn hợp mà dẫn đến độ nhạy tối ưu. Ngoài ra, hoặc theo cách khác, thử nghiệm đối với protein RSV theo sáng chế có thể được kết hợp với thử nghiệm đối với kháng nguyên RSV đã biết khác.

2. Phát hiện *in vivo* sự nhiễm bệnh

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất chẩn đoán *in vivo*. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể tạo ra hình ảnh của sự nhiễm vào các mô (ví dụ bệnh nhiễm RSV trong phổi) bằng cách sử dụng các phương pháp phát hiện như, ví dụ, chụp ảnh cộng hưởng từ, chụp ảnh tia X, chụp X quang phát xạ được vi tính hóa và công nghệ chụp ảnh khác. Để ghi lại hình ảnh mô nhiễm RSV, ví dụ, kháng thể một phần của kháng thể kháng RSV nói chung sẽ liên kết với RSV (ví dụ

liên kết epitop protein F RSV), và chất ghi lại hình ảnh là chất có thể phát hiện được khi ghi lại hình ảnh, như chất thuận từ, chất phóng xạ hoặc chất phát huỳnh quang mà được liên hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Nói chung, để sử dụng làm chất chẩn đoán, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được liên hợp trực tiếp hoặc gián tiếp với chất ghi lại hình ảnh.

Nhiều chất ghi lại hình ảnh thích hợp là đã biết trong lĩnh vực, như là các phương pháp để gắn chúng vào kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên (xem tài liệu, ví dụ US 5,021,236 và 4,472,509). Các phương pháp gắn được lấy làm ví dụ bao gồm việc sử dụng kim loại chelat phức chất dùng, ví dụ, chất càng hóa hữu cơ DTPA được gắn vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng (US 4,472,509). Kháng thể cũng có thể được phản ứng với enzym trong điều kiện có mặt chất kết hợp như glutaralđehyt hoặc cho mỗi iođat. Thể liên hợp với yếu tố đánh dấu phát huỳnh quang được điều chế trong điều kiện có mặt chất kết hợp hoặc bằng cách phản ứng với isothioxyanat.

Để ghi lại hình ảnh chẩn đoán *in vivo*, loại thiết bị phát hiện có sẵn được xem xét khi lựa chọn chất đồng vị phóng xạ nhất định. Chất đồng vị phóng xạ được chọn thuộc loại phân rã mà có thể phát hiện được đối với loại thiết bị nhất định. Yếu tố khác trong việc lựa chọn chất đồng vị phóng xạ đối với chẩn đoán *in vivo* là chu kỳ bán thải của chất đồng vị phóng xạ đủ dài sao cho nó vẫn có thể được phát hiện trong thời gian hấp thụ tối đa bởi đích, nhưng đủ ngắn sao cho phóng xạ có hại đối với vật chủ được làm giảm đến mức tối thiểu. Thông thường, chất đồng vị phóng xạ được sử dụng để ghi lại hình ảnh *in vivo* thiếu sự phát hạt, nhưng tạo ra số lượng lớn photon trong giới hạn 140-250 keV, mà có thể là được phát hiện một cách dễ dàng bằng máy ảnh gama thông thường.

Để chẩn đoán *in vivo*, chất đồng vị phóng xạ có thể được liên kết vào kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế trực tiếp hoặc gián tiếp bằng cách sử dụng hợp chất trung gian nhóm chức. Nhóm chức hợp chất trung gian được lấy làm ví dụ mà có thể được sử dụng để liên kết chất đồng vị phóng xạ, mà có mặt dưới dạng ion kim loại, với kháng thể bao gồm chất càng hóa hai chức, như axit đietylen-riaminpentaaxetic (DTPA) và axit etylenđiamintetraaxetic (EDTA) và các phân tử tương tự. Ví dụ về ion kim loại mà có thể được liên kết vào kháng thể kháng

RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{72}Arsen, ^{211}Astatin, ^{14}Cacbon, ^{51}Crom, ^{36}Clo, ^{57}Coban, ^{58}Coban, ^{67}đồng, ^{152}Europi, ^{67}Gali, ^{68}Gali, ^{3}Hyđro, ^{123}Iot, ^{125}Iot, ^{131}Iot, ^{111}Inđi, ^{59}Iron, ^{32}Phospho, ^{186}Reni, ^{188}Reni, ^{97}Rutheni, ^{75}Selen, ^{35}Lưu huỳnh, ^{99m} Technicium, ^{201}Tali, ^{90}Ytri và ^{89}Ziricon.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được gắn nhãn bằng thuận từ chất đồng vị nhằm mục đích chẩn đoán *in vivo*, như trong chụp ảnh cộng hưởng từ (MRI) hoặc cộng hưởng spin electron (ESR). Nhìn chung, phương pháp thông thường bất kỳ để đánh giá hình ảnh chẩn đoán bằng mắt có thể được sử dụng. Nói chung, chất đồng vị phóng xạ phát tia gama và positron được sử dụng để chụp ảnh bằng máy ảnh và chất đồng vị thuận từ đối với MRI. Các nguyên tố mà cụ thể là có thể sử dụng trong kỹ thuật này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{162}Dy, ^{52}Cr, và ^{56}Fe.

Ion thuận từ được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, crom (III), mangan (II), sắt (III), sắt (II), coban (II), niken (II), đồng (II), neođym (III), samari (III), yterbi (III), gađolini (III), vanađi (II), tebi (III), đysprosi (III), holmi (III) và erbi (III). Ion hữu dụng, ví dụ, trong chụp ảnh tia X, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở lantan (III), vàng (III), chì (II), và bismut (III).

Nồng độ của kháng thể được gắn nhãn có thể phát hiện được kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà được sử dụng là đủ sao cho liên kết với RSV là có thể phát hiện được so với nền. Ngoài ra, dự định rằng kháng thể được gắn nhãn có thể phát hiện được kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng nhanh chóng được thải ra khỏi hệ tuần hoàn để tạo ra tỷ lệ tín hiệu đích so với nền tốt nhất.

Liều lượng của kháng thể được gắn nhãn có thể phát hiện được kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để chẩn đoán *in vivo* sẽ thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố như tuổi, giới tính, và phạm vi của bệnh ở đối tượng. Liều lượng của kháng thể đơn dòng ở người có thể thay đổi, ví dụ, từ khoảng 0,01 mg/m^2 đến khoảng 500 mg/m^2, 0,1 mg/m^2 đến khoảng 200 mg/m^2, hoặc khoảng 0,1 mg/m^2 đến khoảng 10 mg/m^2. Liều lượng này có thể thay đổi, ví dụ, tùy thuộc vào sự tiêm phức hợp có được đưa ra hay không, mô, và các yếu tố đã biết khác với người có hiểu biết trung bình

trong lĩnh vực.

3. Kiểm soát sự nhiễm

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng *in vitro* và *in vivo* để kiểm soát tiến trình trị liệu bệnh. Như vậy, ví dụ, sự tăng hoặc sự giảm của số lượng tế bào bị nhiễm RSV hoặc sự thay đổi của nồng độ hạt virut RSV có mặt trong cơ thể hoặc trong các dịch cơ thể khác nhau có thể được đo. Bằng cách sử dụng phương pháp này, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng để xác định xem liệu chế độ trị liệu cụ thể nhằm mục đích làm giảm bệnh có hữu hiệu hay không.

I. SỬ DỤNG PHÒNG NGỪA VÀ TRỊ LIỆU

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng để phòng ngừa và trị liệu. Ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, như bệnh nhiễm RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất có thể được sử dụng cho đối tượng để sử dụng phòng ngừa, như ngăn ngừa và/hoặc sự lan tỏa của bệnh nhiễm RSV, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tác dụng ức chế sự hình thành bệnh nhiễm RSV trong vật chủ hoặc tác dụng ức chế của sự truyền RSV giữa các đối tượng. Trong một số ví dụ, kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất có thể được sử dụng cho đối tượng để khử tải virut RSV ở đối tượng. Kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cũng có thể được sử dụng cho đối tượng để ngăn ngừa, điều trị, và/hoặc làm nhẹ bớt một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV hoặc làm giảm thời gian mắc bệnh nhiễm RSV.

Trong một số ví dụ, sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế ức chế tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít

nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV trong vắng mặt của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên. Trong một số ví dụ, sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV trong vắng mặt của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên.

1. Đối tượng cho trị liệu

Đối tượng hoặc ứng viên để trị liệu bằng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đối tượng, như bệnh nhân, mà có được tiếp xúc với virut RSV, đối tượng, như bệnh nhân, người mà thể hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV và đối tượng, như bệnh nhân, người có nguy cơ mắc bệnh nhiễm RSV. Bệnh nhiễm virut RSV được lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh gây ra bởi virut RSV, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh RSV cấp tính, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp trên RSV (URI) và/hoặc bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới RSV (LRI), bao gồm, ví dụ, bệnh viêm cuống phổi và viêm phổi.

Trong một số ví dụ, đối tượng để trị liệu bằng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là động vật có vú. Trong một số ví dụ, đối tượng để trị liệu bằng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là động vật linh trưởng. Trong các ví dụ cụ thể, đối tượng để trị liệu bằng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là người.

Kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của

chúng có thể được sử dụng cho đối tượng, như bệnh nhân, để điều trị bệnh qua trung gian RSV bất kỳ. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng để làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các tình trạng có liên quan đến bệnh nhiễm virut RSV, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hen, thở khò khè, bệnh khí đạo kích ứng (RAD), và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD). Các bệnh và tình trạng bệnh này là đã biết và được chẩn đoán một cách dễ dàng bởi bác sĩ hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng, bệnh nhân này, mắc bệnh nhiễm virut RSV để duy trì hoặc ức chế sự trị liệu của bệnh qua trung gian virut RSV định kỳ.

Kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng cho đối tượng, như bệnh nhân, có nguy cơ mắc bệnh nhiễm virut RSV, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trẻ em sinh non (trước kỳ hạn) (ví dụ, trẻ em được sinh ra ít hơn 38 tuần tuổi thai, như, ví dụ, 29 tuần, 30 tuần, 31 tuần, 32 tuần, 33 tuần, 34 tuần, 35 tuần, 36 tuần, hoặc 37 tuần tuổi thai); trẻ em (ví dụ, trẻ em sinh sau 37 tuần tuổi thai), đối tượng mắc chứng xơ hóa nang, phế quản phổi, bệnh tim bẩm sinh, suy giảm miễn dịch bẩm sinh, hoặc suy giảm miễn dịch mắc phải (ví dụ bệnh nhân AIDS), bệnh bạch cầu, hạch lympho không Hodgkin, bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, như, ví dụ, thể nhận mảnh ghép (ví dụ, mảnh ghép tủy xương hoặc mảnh ghép thận), hoặc đối tượng già hơn, bao gồm các cá thể trong nhà điều dưỡng hoặc trung tâm phục hồi. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng, như trẻ em sinh non hoặc trẻ em được tiếp xúc với một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ trong môi trường, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, được trông nom ban ngày, có anh chị em ruột tuổi đến trường, sự bộc lộ với chất gây ô nhiễm không khí trong môi trường, dị thường khí đạo bẩm sinh, và/hoặc bệnh thần kinh nghiêm trọng. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng cho đối tượng, trẻ em hay đứa bé mà nhỏ hơn hai tuổi, mắc bệnh phổi mãn tính hoặc bệnh tim bẩm sinh, bao gồm bệnh suy tim sung huyết, tăng huyết áp phổi, và bệnh tim cứng xanh tím.

Các thử nghiệm đối với các tác nhân gây bệnh khác nhau và sự nhiễm khuẩn gây

bệnh là đã biết trong lĩnh vực và có thể được sử dụng để đánh giá xem liệu đối tượng có phải là ứng viên để trị liệu bằng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Ví dụ, các thử nghiệm đối với bệnh nhiễm virut RSV, là đã biết và bao gồm ví dụ, thử nghiệm mảng môi trường nuôi cấy virut, thử nghiệm phát hiện kháng nguyên, thử nghiệm phản ứng chuỗi polymeaza (PCR), và các thử nghiệm huyết thanh kháng thể khác nhau. Các thử nghiệm đối với bệnh nhiễm virut có thể được tiến hành trên mẫu thu được từ mẫu mô hoặc dịch lỏng, như dịch xương sống, máu, hoặc nước tiểu. Các thử nghiệm bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở chiếu tia X ngực, mà có thể thể hiện các dấu hiệu của bệnh viêm phổi, các thử nghiệm máu khác, như sàng lọc hóa học, đếm máu hoàn chỉnh, hoặc phân tích chất khí máu động mạch (ABG), và định lượng oxi huyết, để đo lượng oxy trong máu.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng, người có nguy cơ tăng lên để mắc bệnh nhiễm RSV trong thời gian cụ thể trong năm. Mùa RSV thường kéo dài từ tháng mười đến tháng năm. Đối tượng, mà thể hiện độ nhạy cảm tăng lên đối với bệnh nhiễm virut trong thời gian này, như trẻ sơ sinh bệnh nhân già hơn hoặc bệnh nhân thỏa hiệp miễn dịch, có thể được sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV ngay trước và/hoặc trong mùa RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng một lần, hai lần, ba lần, bốn lần hoặc năm lần trong mùa RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng một lần, hai lần, ba lần, bốn lần hoặc năm lần trong một tháng, hai tháng hoặc ba tháng, trước mùa RSV.

2. Liều lượng

Kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng với lượng đủ để gây ra tác dụng hữu dụng về mặt trị liệu mà không có tác dụng phụ không mong muốn trên bệnh nhân được điều trị. Hàm lượng hữu hiệu để trị liệu của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được xác định theo kinh nghiệm bằng cách thử nghiệm các polypeptit trong hệ *in vitro* và *in vivo* đã biết như bằng cách sử dụng thử nghiệm theo sáng chế hoặc đã biết trong lĩnh vực.

Lượng hữu hiệu của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để được sử dụng để trị liệu sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, mục đích trị liệu, đường dùng, và tình trạng của bệnh nhân. Ngoài ra, bác sĩ điều trị cân nhắc các yếu tố khác nhau đã biết để cải biến hoạt động của thuốc, bao gồm độ nghiêm trọng và loại bệnh, sức khỏe của bệnh nhân, khối lượng cơ thể, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian và đường dùng, thuốc khác và các yếu tố lâm sàng liên quan kác. Do đó, sẽ cần thiết đối với bác sĩ trị liệu để chuẩn độ liều lượng của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và cải biến đường dùng khi cần thiết để thu được tác dụng trị liệu tối ưu. Thông thường, thầy thuốc sẽ cho dùng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cho đến khi đạt đến liều lượng mà mang lại tác dụng mong muốn. Quy trình của việc trị liệu này được theo dõi một cách dễ dàng bằng thử nghiệm thông thường. Thử nghiệm được lấy làm ví dụ để kiểm soát việc điều trị bệnh nhiễm virut là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm ví dụ, thử nghiệm chuẩn độ virut.

Nói chung, giới hạn liều lượng để sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là liều lượng lớn đủ để tạo ra tác dụng mong muốn trong đó (các) triệu chứng của bệnh qua trung gian mầm bệnh (ví dụ bệnh virut) được cải thiện hoặc khả năng mắc bệnh nhiễm virut được làm giảm. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp với lượng hữu hiệu để kích ứng đáp ứng miễn dịch ở đối tượng. Liều lượng không quá lớn để gây ra tác dụng phụ bất lợi, như hội chứng độ nhớt tăng, phù phổi hoặc bệnh suy tim sung huyết. Nói chung, liều lượng sẽ thay đổi tùy theo tuổi, tình trạng sức khỏe, giới tính và phạm vi phát hiện trong bệnh nhân và có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Liều lượng có thể được điều chỉnh bởi thầy thuốc cụ thể khi có sự bộc lộ của tác dụng phụ bất lợi bất kỳ. Liều lượng được lấy làm ví dụ để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 300 mg/kg, như ví dụ, khoảng 0,01 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg, khoảng 0,5 mg/kg, khoảng 1 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 15 mg/kg, khoảng 20 mg/kg, khoảng 25 mg/kg, khoảng 30 mg/kg, khoảng 35 mg/kg, khoảng 40 mg/kg, khoảng 45 mg/kg, khoảng 50 mg/kg, khoảng 100 mg/kg, khoảng 150 mg/kg, khoảng 200 mg/kg, khoảng 250 mg/kg, hoặc khoảng 300 mg/kg.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp vào đối tượng ở liều lượng hữu hiệu để đạt được mong muốn chuẩn độ huyết thanh. Trong các ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV ở lượng hữu hiệu để đạt được chuẩn độ huyết thanh là ít nhất hoặc khoảng 1 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 2 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 3 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 4 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 5 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 6 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 7 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 8 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 9 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 10 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 15 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 20 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 25 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 30 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 40 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 50 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 60 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 70 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 80 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 90 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 100 μg/ml, ở hoặc khoảng 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 8 ngày, 9 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 25 ngày, 30 ngày, 35 ngày hoặc 40 ngày sau khi sử dụng liều dùng thứ nhất của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và trước khi liều dùng tiếp theo của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp bằng cách chuyển qua phổi cho đối tượng ở liều lượng hữu hiệu để đạt chuẩn độ mong muốn trong mẫu khí quản, nước bọt hoặc dịch rửa từ phổi. Trong các ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV ở lượng hữu hiệu để đạt được chuẩn độ là 10 ng/mg (ng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cho mỗi mg protein phổi) hoặc khoảng 10 ng/mg, 15 ng/mg hoặc khoảng 15 ng/mg, 20 ng/mg hoặc khoảng 20 ng/mg, 25 ng/mg hoặc khoảng 25 ng/mg, 30 ng/mg hoặc khoảng 30 ng/mg, 40 ng/mg hoặc khoảng 40 ng/mg, 50 ng/mg hoặc khoảng 50 ng/mg, 60 ng/mg hoặc khoảng 60 ng/mg, 70 ng/mg hoặc khoảng 70 ng/mg, 80 ng/mg hoặc khoảng 80 ng/mg, 90 ng/mg hoặc khoảng 90 ng/mg, 100 ng/mg hoặc khoảng 100 ng/mg, 110 ng/mg hoặc khoảng 110 ng/mg, 120 ng/mg hoặc khoảng 120 ng/mg, 130 ng/mg hoặc khoảng 130 ng/mg, 140 ng/mg hoặc

khoảng 140 ng/mg, hoặc 150 ng/mg hoặc khoảng 150 ng/mg trong mẫu khí quản hoặc dịch rửa từ phổi ở hoặc khoảng 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 25 ngày, 30 ngày, 35 ngày hoặc 40 ngày sau khi sử dụng liều dùng thứ nhất của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và trước khi liều dùng tiếp theo của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Để điều trị bệnh nhiễm virut, liều lượng của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể thay đổi phụ thuộc vào loại và độ nghiêm trọng cần phát hiện. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng liều đơn, trong việc dùng riêng lẻ phức hợp, hoặc bằng cách truyền liên tục. Để dùng lặp lại qua một vài ngày hoặc lâu hơn, phụ thuộc vào tình trạng bệnh, việc điều trị có thể được lặp lại cho đến khi sự ngăn chặn mong muốn của triệu chứng bệnh xảy ra hoặc sự cải thiện mong muốn trong tình trạng bệnh của bệnh nhân đạt được. Sự dùng lặp lại có thể bao gồm lượng tăng lên hoặc giảm đi của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng phụ thuộc vào quy trình điều trị. Chế độ liều khác cũng được dự kiến.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp một lần, hai lần, ba lần, bốn lần, năm lần, sáu lần, bảy lần, tám lần, chín lần, mười lần hoặc nhiều hơn cho mỗi ngày hoặc qua một vài ngày. Trong các ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp một lần, hai lần, ba lần, bốn lần, năm lần, sáu lần, bảy lần, tám lần, chín lần, mười lần hoặc nhiều hơn để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV ở lượng hữu hiệu để đạt được chuẩn độ huyết thanh là ít nhất hoặc khoảng 1 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 2 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 3 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 4 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 5 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 6 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 7 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 8 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 9 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 10 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 15 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 20 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 25 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 30 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 40 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 50 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 60 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 70 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 80 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 90 μg/ml, ít nhất hoặc khoảng 100 μg/ml, ở hoặc khoảng 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 8 ngày, 9 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 25 ngày, 30 ngày, 35 ngày hoặc 40 ngày sau khi sử

dụng liều dùng thứ nhất, liều dùng thứ hai, liều dùng thứ ba, liều dùng thứ tư, liều dùng thứ năm, liều dùng thứ sáu, liều dùng thứ bảy, liều dùng thứ tám, liều dùng thứ chín, liều dùng thứ mười của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và trước khi liều dùng tiếp theo của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Cụ thể là, ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp bốn lần để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV và/hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV ở lượng hữu hiệu để đạt được chuẩn độ huyết thanh là ít nhất hoặc khoảng 72 μg/ml ở hoặc khoảng 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 7 ngày, 8 ngày, 9 ngày, 10 ngày, 15 ngày, 20 ngày, 25 ngày, 30 ngày, 35 ngày hoặc 40 ngày sau khi sử dụng liều dùng thứ tư của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và trước khi liều dùng tiếp theo của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cấp trong trình tự của hai hoặc hơn hai lần dùng, trong đó các lần dùng được tách bằng khoảng thời gian được chọn. Trong một số ví dụ, khoảng thời gian được chọn là ít nhất hoặc khoảng 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng.

Trong một số ví dụ, lượng hữu hiệu để phòng ngừa của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng một hoặc nhiều lần ngay trước mùa RSV. Trong một số ví dụ, lượng hữu hiệu để phòng ngừa của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng một hoặc nhiều lần ngay trước mùa RSV và/hoặc một hoặc nhiều lần trong mùa RSV.

Hiệu quả trị liệu của liều lượng hoặc chế độ liều cụ thể cũng có thể được đánh giá, ví dụ, bằng cách đo độ chuẩn virut ở đối tượng trước khi và sau khi sử dụng một hoặc nhiều liều lượng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. lượng liều lượngs và/hoặc tần suất sử dụng có thể được cải biến phụ thuộc vào tốc độ thanh thải mong muốn của virut ở đối tượng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng, tối ưu điều trị chế độ sẽ thay đổi và vẫn nằm trong phạm vi của các phương pháp điều trị để đánh giá tình trạng bệnh được điều trị và sức khỏe chung của bệnh nhân trước, và sau một hoặc nhiều chu

kỳ trị liệu để xác định liều lượng trị liệu và tần suất sử dụng tối ưu. Cũng cần hiểu rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, chế độ liều cụ thể có thể được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu cá nhân và đánh giá của người có hiểu biết trung bình của người cho dùng hoặc khuyên sử dụng dược phẩm, và liều lượng đó được nêu ở đây chỉ để làm ví dụ và không dự định làm giới hạn phạm vi của chúng. Lượng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, ví dụ bệnh nhiễm virut (ví dụ bệnh nhiễm virut RSV), có thể được xác định bằng kỹ thuật lâm sàng thông thường (ví dụ độ chuẩn virut hoặc thử nghiệm phát hiện kháng nguyên). Ngoài ra, thử nghiệm *in vitro* và mẫu động vật có thể được sử dụng để hỗ trợ xác định giới hạn liều lượng tối ưu. Thử nghiệm có thể cung cấp giới hạn liều lượng mà có thể được ngoại suy để sử dụng cho đối tượng, như người. Các phương pháp xác định giới hạn liều lượng tối ưu dựa trên mẫu động vật là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

3. Đường dùng

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng cho đối tượng bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để sử dụng các polypeptit, bao gồm ví dụ dùng toàn thân hoặc tại chỗ. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng theo các cách, như ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong da, trongcơ, trong màng bụng (IP), tĩnh mạch, dưới da, hoặc trong khoang), tại chỗ, trên màng cứng, hoặc qua niêm mạc (ví dụ, qua mũi hoặc miệng). Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng bên ngoài cho đối tượng, ở vị trí của bệnh để gây ra tác động tại chỗ hoặc trên da. Hợp phần chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng bằng đường thuận tiện bất kỳ, ví dụ bằng cách truyền hoặc tiêm liều cao, bằng cách hấp thu qua lớp lót biểu mô niêm mạc da (ví dụ, niêm mạc miệng, niêm mạc trực tràng và ruột). Hợp phần chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng cùng với chất có hoạt tính sinh học khác. Phương thức sử dụng có thể bao gồm dùng tại chỗ hoặc dùng theo cách khác của hợp phần trên, trong hoặc xung quanh diện tích của cơ thể mà có thể tiếp xúc với dịch lỏng, tế bào, hoặc mô mà bị lây nhiễm, bị nhiễm hoặc có liên hệ với virut, như virut RSV. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường dùng

tại chỗ hoặc sol khí để chuyển trực tiếp cho cơ quan đích, như phổi (ví dụ, bằng sol khí cho phổi). Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng dưới dạng chế phẩm giải phóng có kiểm soát như bằng cách bơm (xem tài liệu, ví dụ, Langer (1990) Science 249:1527-1533; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al. (1980) Surgery 88:507; và Saudek et al. (1989) N. Engl. J. Med. 321:574) hoặc thông qua việc sử dụng các polyme khác nhau đã biết trong lĩnh vực và được mô tả theo sáng chế. Trong một số ví dụ, hệ giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài có thể được đặt trong ở gần đích trị liệu, ví dụ, phổi, do đó chỉ đòi hỏi một phần của liều dùng toàn thân (xem tài liệu, ví dụ, Goodson, in Medical Application of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984)).

Trong các ví dụ cụ thể, kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cấp bằng cách chuyển qua phổi (xem tài liệu, ví dụ, US 6,019,968, US 5,985, 320, US 5,985,309, US 5,934,272, US 5,874,064, US 5,855,913, US 5,290,540 và US 4,880,078; và WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, và WO 99/66903). Các phương pháp được lấy làm ví dụ để chuyển qua phổi là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp sol khí, như máy xông (ví dụ máy xông liều định lượng nén (MDI), máy xông bột khô (DPI), máy phun mù (ví dụ máy phun mù vòi phun hoặc siêu âm) và hệ lỏng thở đơn lẻ khác), nhỏ giọt và bơm khí trong khí quản. Trong một số ví dụ, chuyển qua phổi có thể được tăng cường bằng cách đồng sử dụng hoặc sử dụng đồng chế phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và chất tăng cường thẩm thấu, như, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, axit béo, sacarit, chất càng hóa và chất ức chế enzym, như chất ức chế proteaza.

Các phương pháp thích hợp để chuyển, như chuyển qua phổi, có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa trên các tính chất của lượng liều lượng của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các tính chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khả năng hòa tan, độ ẩm, tính chất kết tinh, nhiệt độ nóng chảy, tỷ trọng, độ nhớt, độ chảy, độ ổn định và profin quá trình thoái hóa.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên

của chúng theo sáng chế làm tăng hiệu quả sự gây miễn dịch qua niêm mạc chống lại virut. Như vậy, trong các ví dụ cụ thể kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cấp qua bề mặt niêm mạc. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được chuyển qua các đường như đường miệng (ví dụ, qua má, dưới lưỡi), qua mắt (ví dụ giác mạc, vòng kết mạc, trong dịch thủy tinh, tiêm trong-nước), qua mũi, qua bộ phận sinh dục (ví dụ âm đạo), trực tràng, phổi, dạ dày, hoặc ruột. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng hệ thống, như ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm hoặc bằng cách tiêm từ từ theo thời gian hoặc theo đường ruột (tức là, đường tiêu hóa). Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng tại chỗ, như ví dụ, bằng cách đặt hoặc dùng tại chỗ (ví dụ nhỏ giọt và bơm khí trong khí quản bằng cách sử dụng ống soi khí quản hoặc khác khí đạo nhân tạo) của dung dịch lỏng, gel, thuốc mỡ, bột hoặc bằng cách ngửi (ví dụ xịt vào mũi, máy xông (ví dụ máy xông liều định lượng nén (MDI), máy xông bột khô (DPI), máy phun mù (ví dụ máy phun mù vòi phun hoặc siêu âm) và hệ lỏng thở đơn lẻ khác)). Việc sử dụng có thể được thực hiện trước khi bộc lộ với virut hoặc sau khi bộc lộ với virut.

4. Phương pháp điều trị kết hợp

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc trong chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu hoặc các phương pháp điều trị để phòng ngừa và/hoặc việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh. Ví dụ, kháng thể kháng RSV được đề xuất hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất kháng virut để phòng ngừa và/hoặc việc điều trị bệnh nhiễm virut, như hô hấp bệnh nhiễm virut. Trong một số ví dụ, hô hấp bệnh nhiễm virut là bệnh nhiễm RSV. Chất kháng virut có thể bao gồm chất để làm giảm và/hoặc loại trừ sự nhiễm khuẩn gây bệnh hoặc chất để làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của sự nhiễm khuẩn gây bệnh. Trong một số ví dụ, nhiều kháng thể hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng (ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut) cũng có thể được sử dụng trong sự kết hợp, trong đó ít nhất một trong số kháng thể là kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, nhiều kháng thể có thể được sử dụng trong sự kết hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh

nhiễm RSV hoặc bệnh nhiễm virut phức hợp, trong đó ít nhất một trong số kháng thể là kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV được đề xuất có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể kháng virut, mà liên kết với và làm trung hòa virut, như RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể, mà có thể ức chế hoặc làm thuyên giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm virut, như bệnh nhiễm RSV. Trong một số ví dụ, hai hoặc hơn hai của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được cấp trong sự kết hợp.

Một hoặc nhiều chất bổ sung có thể được sử dụng đồng thời, liên tục hoặc từng đợt với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Chất có thể là được cấp đồng thời với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, ví dụ, như là một phần của cùng dược phẩm hoặc cùng phương pháp chuyển thuốc. Trong một số ví dụ, chất có thể là được cấp đồng thời với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cùng lúc như kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, nhưng bằng phương pháp chuyển thuốc khác. Chất cũng có thể được sử dụng ở thời gian khác với thời gian sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, nhưng ở thời gian đủ gần với thời gian sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để có tác dụng phòng ngừa hoặc trị liệu kết hợp. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều chất bổ sung được cấp sau khi hoặc trước khi sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được tách bằng khoảng thời gian được chọn. Trong một số ví dụ, khoảng thời gian này là 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều chất bổ sung được cấp nhiều lần và/hoặc kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng nhiều lần.

Trong một số ví dụ, sử dụng chế phẩm kết hợp để ức chế tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít

nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV khi không dùng chế phẩm kết hợp. Trong một số ví dụ, sử dụng chế phẩm kết hợp làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV khi không dùng chế phẩm kết hợp.

Trong một số ví dụ, chế phẩm kết hợp ức chế sự liên kết của RSV với thụ thể tế bào chủ của nó bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với sự liên kết của RSV với thụ thể tế bào chủ của nó khi không dùng chế phẩm kết hợp. Trong một số ví dụ, chế phẩm kết hợp ức chế sự sao chép RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với sự sao chép RSV khi không dùng chế phẩm kết hợp.

Việc trị liệu bất kỳ mà đã biết là hữu dụng, hoặc đã được sử dụng để ngăn ngừa, chi phối, điều trị, hoặc làm giảm bệnh nhiễm RSV hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của chúng có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết

kháng nguyên của chúng theo sáng chế (xem tài liệu, ví dụ, Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, 2001; The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Berkow, M. D. et al. (eds.), 17th Ed., Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, Rahway, N.J., 1999; Cecil Textbook of Medicine, 20th Ed., Bennett and Plum (eds.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1996, về thông tin liên quan đến phương pháp điều trị (ví dụ, phòng ngừa hoặc chất trị liệu) mà đã hoặc được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị, chi phối, hoặc làm giảm bệnh nhiễm RSV hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của chúng). Ví dụ về chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều biến miễn dịch, chất kháng viêm (ví dụ, adrenocorticoit, corticoxteroit (ví dụ, beclomethason, budesonit, flunisolit, fluticason, triamcinolon, metylprednisolon, prednisolon, prednison, hyđrocortison), glucocorticoit, steroit, thuốc kháng viêm không steroit (ví dụ, aspirin, ibuprofen, điclofenac, và chất ức chế COX-2)), thuốc giảm đau, chất đối kháng leukotrien (ví dụ, montelukast, metyl xantin, zafirlukast, và zileuton), chất giãn phế quản, như chất chủ vận β2 (ví dụ, bambuterol, bitolterol, clenbuterol, fenoterol, formoterol, indacaterol, isoetharin, metaproterenol, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, salbutamol (Albuterol, Ventolin), levosalbutamol, salmeterol, tulobuterol và terbutalin) và chất chống tiết cholin (ví dụ, ipratropium bromua và oxitropium bromua), sulphasalazin, penixillamin, dapson, kháng histamin, chất chống sốt rét (ví dụ, hyđroxycloroquin), và chất kháng virut. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều phương pháp điều trị để điều trị bệnh nhiễm RSV, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch globulin miễn dịch, sử dụng oxy và chất lỏng bổ sung hoặc thở có trợ giúp. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất mà điều hòa sự trưởng thành phổi và sự biểu hiện protein bề mặt, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucocorticoit, phối tử PPARγ, và yếu tố tăng trưởng tế bào nội mô cơ (VEGF).

Chất kháng virut được lấy làm ví dụ mà có thể được chọn để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất kháng virut, kháng virut các protein, peptit kháng virut, thể liên hợp protein kháng virut và thể liên hợp peptit kháng virut, bao

gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất tương tự nucleosit, chất tương tự nucleotit, chất điều hòa miễn dịch (ví dụ interferon) và chất kích thích miễn dịch. Trị liệu kết hợp bằng cách sử dụng kháng thể và/hoặc kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên được đề xuất ở đây được dự kiến là được kết hợp với kháng thể và/hoặc kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế với kháng thể kháng RSV khác và kháng thể kháng RSV và các mảnh liên kết kháng nguyên.

Chất kháng virut được lấy làm ví dụ để điều trị bệnh nhiễm virut mà có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axyclovir, famciclovir, ganciclovir, penciclovir, valaxyclovir, valganciclovir, idoxuriđin, trifluriđin, brivudin, cidofovir, docosanol, fomivirsen, foscarnet, tromantadine, imiquimod, podophyllotoxin, entecavir, lamivudin, telbivudine, clevudine, adefovir, tenofovir, boceprevir, telaprevir, pleconaril, arbidol, amantadin, rimantadin, oseltamivir, zanamivir, peramivir, inosin, interferon (ví dụ Interferon alfa-2b, Peginterferon alfa-2a), ribavirin/taribavirin, abacavir, emtricitabin, lamivudin, didanosin, zidovudin, apricitabin, stampidin, elvucitabin, racivir, amdoxovir, stavudin, zalcitabin, tenofovir, efavirenz, nevirapin, etravirin, rilpivirin, lovirit, delavirdin, atazanavir, fosamprenavir, lopinavir, darunavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir, amprenavir, indinavir, enfuvirtit, maraviroc, vicriviroc, PRO 140, ibalizumab, raltegravir, elvitegravir, bevirimat, vivecon, bao gồm dạng hỗ biến, chất tương tự, chất đồng phân, dạng đa hình, solvat, dẫn xuất, hoặc muối của chúng.

Chất kháng virut được lấy làm ví dụ để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV mà có thể được sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ribavirin, NIH-351 (Gemini Technologies), vacxin RSV tái tổ hợp (Aviron), RSVf-2 (Incel), F-50042 (Pierre Fabre), T-786 (Trimeris), VP-36676 (ViroPharma), RFI-641 (American Home Products), VP-14637 (ViroPharma), PFP-1 và PFP-2 (American Home Products), vacxin RSV (trị liệu miễn dịch Avant), F-50077 (Pierre Fabre), và kháng thể kháng RSV khác hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất có khả năng kích thích tính miễn dịch tế bào, như tính miễn dịch tế bào niêm mạc. Chất bất kỳ có khả năng

stimulatory tính miễn dịch tế bào có thể được sử dụng. Chất kích thích miễn dịchđĐược lấy làm ví dụ bao gồm, xytokin, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, interferon (ví dụ IFN-α, β, γ, ω), lymphokin và yếu tố tăng trưởng tạo máu, như, ví dụ, GM-CSF (yếu tố kích thích khuẩn lạc đại thực bào hạt), interleukin-2 (IL-2), interleukin-3 (IL-3), interleukin-4 (IL-4), interleukin-7 (IL-7), interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12), interleukin-14 (IL-14), và yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Đối với các phương pháp điều trị kết hợp bằng chất chống gây bệnh, liều lượng để sử dụng của hợp chất này là đã biết trong lĩnh vực hoặc có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo đã biết lâm sàng các yếu tố (ví dụ loài của đối tượng, kích thước, diện tích bề mặt cơ thể, tuổi, giới tính, immunocompetence, và sức khỏe chung, duration và đường dùng, kind và stage of for phát hiện, và whete khác điều trịs, như khác chất chống gây bệnh, là being được cấp đồng thời).

a. Kháng virut kháng thể để trị liệu kết hợp

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể bổ sung hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung là kháng thể kháng virut. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung liên kết với virut kháng nguyên. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung liên kết với virut kháng nguyên mà là bề mặt protein, như virut capsit protein hoặc virut envelop protein. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung liên kết với virut kháng nguyên mà được biểu hiện trên bề mặt của nhiễm vào ed cell. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung liên kết với virut kháng nguyên mà được biểu hiện trong nội bào (tức là, trong nhiễm vào tế bào). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung liên kết với virut mà gây ra bệnh ở đường hô hấp, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, RSV, virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut người (hMPV). Hợp phần chứa hỗn hợp của kháng thể Cũng theo sáng chế.

Kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu phức, tổng hợp kháng thể, kháng thể của người,

kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể khảm, kháng thể nội bào, Fv chuỗi đơn (scFv), kháng thể chuỗi đơn, mảnh Fab, mảnh F(ab'), Fvs liên kết đisulfua (sdFv), và kháng thể kháng idiotyp (kháng-Id) (bao gồm, ví dụ kháng thể kháng-Id đối với kháng thể theo sáng chế), và mảnh liên kết epitop của kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể trên đây. Kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể thuộc loại bất kỳ (ví dụ, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA và IgY), lớp bất kỳ (ví dụ IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4, IgA_1 và IgA_2) hoặc lớp phụ bất kỳ của phân tử globulin miễn dịch.

Kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể là có nguồn gốc từ động vật bất kỳ, bao gồm chim và động vật có vú (ví dụ người, chuột, lừa, cừu, thỏ, dê, chuột lang, lạc đà, ngựa, hoặc gà). Thông thường, kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là kháng thể ở người hoặc được làm tương thích với người. Kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể là đơn đặc hiệu, đặc hiệu kép, đặc hiệu ba hoặc có độ đặc hiệu phức hợp lớn hơn.

Kháng thể để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể bao gồm dẫn xuất kháng thể mà được cải biến, ví dụ, bằng sự gắn của loại phân tử bất kỳ vào kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng như bằng cách gắn cộng hóa trị. Kháng thể được lấy làm ví dụ hoặc dẫn xuất mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm kháng thể mà có được cải biến, ví dụ, bằng cách glycosyl hoá, axetyl hóa, PEG hóa, phosphoryl hóa, amit hóa, tạo dẫn xuất bằng nhóm bảo vệ/phong bế đã biết, sự cắt phân giải protein, liên kết với phối tử tế bào hoặc protein khác, hoặc có chứa miền Fc khác loại có ái lực cao hơn đối với thụ thể FcRn (xem tài liệu, ví dụ, US 7,083,784). Sự cải biến bất kỳ trong số nhiều cải biến hóa học có thể được tiến hành bằng kỹ thuật đã biết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cắt hóa học đặc hiệu, axetyl hóa, formyl hóa, hoặc tổng hợp trong điều kiện có mặt tunicamyxin. Ngoài ra, dẫn xuất có thể chứa một hoặc nhiều axit amin không cổ điển.

Một hoặc nhiều kháng thể bổ sung để sử dụng kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời, liên tục hoặc từng đợt với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng

nguyên của chúng. Một hoặc nhiều kháng thể bổ sung có thể là được cấp đồng thời với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, ví dụ, như là một phần của cùng dược phẩm hoặc cùng phương pháp chuyển thuốc. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung có thể là được cấp đồng thời với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cùng lúc như kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, nhưng bằng phương pháp chuyển thuốc khác. Một hoặc nhiều kháng thể bổ sung cũng có thể được sử dụng ở thời gian khác với thời gian sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, nhưng ở thời gian đủ gần với thời gian sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để có tác dụng phòng ngừa hoặc trị liệu kết hợp. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung được cấp sau khi hoặc trước khi sử dụng kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được tách bằng khoảng thời gian được chọn. Trong một số ví dụ, khoảng thời gian là 1 ngày, 2 ngày, 3 ngày, 4 ngày, 5 ngày, 6 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần, 1 tháng, 2 tháng, hoặc 3 tháng. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung được cấp nhiều lần và/hoặc kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng nhiều lần.

i. Kháng thể kháng RSV

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung là kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều kháng thể bổ sung kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh nhiễm RSV. Kháng thể được lấy làm ví dụ kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với và làm trung hòa RSV. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với loại phụ RSV A và/hoặc loại phụ RSV B.

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế bao

gồm kháng thể kháng RSV mà liên kết với sự gắn protein RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1520), protein cấu trúc lớn dưới đơn vị ARN polymeaza beta) RSV (Protein L) (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1521), protein nucleocapsit RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1522), nucleoprotein RSV (N) (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1523), phosphoprotein P RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1524), protein nền RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1525), protein nhỏ kỵ nước (SH) RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1526), polymeaza phụ thuộc ARN RSV, protein F RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1527), protein G RSV (ví dụ, có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1528), hoặc biến thể alen của cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc trên đây. Trong các ví dụ cụ thể, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung bao gồm kháng thể kháng RSV mà liên kết với protein F RSV. Trong các ví dụ cụ thể, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung mà liên kết với protein F RSV liên kết với vị trí kháng nguyên A, B, C, I, II, IV, V, hoặc VI của glycoprotein F RSV (xem tài liệu, ví dụ, Lopez et al. (1998) J. Virol. 72:6922-6928).

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, palivizumab (SYNAGISđ), motavizumab (NUMAXđ), AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, (xem US 5,824,307 và US 6,818,216), rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23 (xem US 6,685,942), RF-1, RF-2 (xem tài liệu US 5,811,524), hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa chuỗi V_H và/hoặc chuỗi V_L có trình tự axit amin của chuỗi V_H và/hoặc chuỗi V_L của palivizumab (SYNAGISđ), motavizumab (NUMAXđ), AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, hoặc RF-2. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp bao

gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa một hoặc nhiều CDR của palivizumab (Synagis®), motavizumab (Numax®), AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, hoặc RF-2. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa một hoặc nhiều CDR của kháng thể đơn dòng chuột nhắt kháng RSV như, nhưng không chỉ giới hạn ở, MAbs 1153, 1142, 1200, 1214, 1237, 1129, 1121, 1107, 1112, 1269, 1269, 1243 (Beeler et al. (1989) J. Virology 63(7):2841-2950), MAb151 (Mufson et al. (1987) J. Clin. Microbiol. 25:1635-1539), MAbs 43-1 và 13-1 (Fernie et al. (1982) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 171:266-271), MAbs 1436C, 1302A, 1308F, và 1331H (Anderson et al. (1984) J. Clin. Microbiol. 19:934-936). Kháng thể được lấy làm ví dụ bổ sung hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà có thể được sử dụng để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được bộc lộ trong, ví dụ, US 6,413,771, US 5,840,298, US 5,811,524, US 6,656,467, US 6,537,809, US 7,364,742, US 7,070,786, US 5,955,364, US 7,488,477, US 6,818,216, US 5,824,307, US 7,364,737, US 6,685,942, và US 5,762,905 và US 2007-0082002, US 2005-0175986, US 2004-0234528, US 2006-0198840, US 2009-0110684, US 2006-0159695, US 2006-0013824, US 2005-0288491, US 2005-0019758, US 2008-0226630, US 2009-0137003, và US 2009-0092609.

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H chain có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 103, 113, 122, 131, 137, 144, 149, 155, 161, 167, 172, 176, 179, 182, 186, 190, 194, 198, 201, 205, 210, 215, 222, 356, 363, 369, 376, 382, 387, 1607, và 1611. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa miền V_H có trình tự axit amin nêu

trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 104, 114, 123, 132, 138, 145, 150, 156, 162, 168, 173, 187, 206, 357, 362, 364, 370, 377, 383, và 388. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 105, 115, 124, 1608, và 1612. Trong các ví dụ cụ thể, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR1 có trình tự axit amin TSGMSVG (SEQ ID NO:105), TAGMSVG (SEQ ID NO:115), AYAMS (SEQ ID NO:1608), hoặc GYTMH (SEQ ID NO:1612). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR2 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 106, 125, 133, 157, 226-235, 365, 389, 397-408, 1609, và 1613. Cụ thể là, ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR2 có trình tự axit amin DIWWDDKKDYNPSLKS (SEQ ID NO:106) hoặc DIWWDDKKHYNPSLKD (SEQ ID NO:125), GISGSGDSTDYADSVKG (SEQ ID NO:1609), hoặc SITGGSNFINYSDSVKG (SEQ ID NO:1613). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR3 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 107, 116, 126, 139, 188, 236-238, 371, 1610, và 1614. Cụ thể là, ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_H CDR3 có trình tự axit amin SMITNWYFDV (SEQ ID NO:107), DMIFNFYFDV (SEQ ID NO:126), HLPDYWNLDYTRFFYYMDV (SEQ ID NO:1610), hoặc APIAPPYFDH (SEQ ID NO:1614).

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L chain có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 108, 117, 127, 134, 140, 146, 152, 158, 164, 169, 174, 177, 180, 183, 189, 191, 195, 199, 202, 207, 211, 216, 220, 223, 358, 366, 372, 378, 384, 390, 393, 1615, 1619, và 1623. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L miền có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 109, 118, 128, 135, 141, 147, 153, 159, 165, 170, 175, 178, 181, 184, 192, 196, 200, 203, 208, 212, 217, 221, 224, 359, 367, 373, 379, 385, 391 và 394. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 110, 119, 129, 142, 154, 166, 239-255, 257-297, 299-314, 374, 380, 395, 409-544, 1616, 1620, và 1624. Cụ thể là, ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR1 có trình tự axit amin KCQLSVGYMH (SEQ ID NO:110), SASSRVGYMH (SEQ ID NO:154), RATQSISSNYLA (SEQ ID NO:1616), KASQNINDNLA (SEQ ID NO:1620), hoặc RATQSVSNFLN (SEQ ID NO:1624). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR2 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 111, 120, 136, 143, 160, 171, 185, 218, 225, 315-355, 360, 368, 375, 381, 386, 392, 396, 545-1509. 1617, 1621, và 1625. Cụ thể là, ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR2 có trình tự axit amin DTSKLAS (SEQ ID NO:111), DTLLLDS (SEQ ID NO:218), GASNRAT (SEQ ID

NO:1617), GASSRAT (SEQ ID NO:1621), hoặc DASTSQS (SEQ ID NO:1625). Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR3 có trình tự axit amin nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự SEQ ID NO: 112, 121, 193, 1510-1511, 1618, 1622, và 1626. Cụ thể là, ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng chứa V_L CDR3 có trình tự axit amin FQGSGYPFT (SEQ ID NO:112), QQYDISPYT (SEQ ID NO:1618), QQYGGSPYT (SEQ ID NO:1622), hoặc QASINTPL (SEQ ID NO:1626).

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với huyết thanh tăng miễn dịch hoặc globulin miễn dịch được làm giàu kháng thể kháng RSV, như, ví dụ, hyperglobulin miễn dịch RSV (RSV IVIG; RespiGam®; MedImmune Inc, Gaithersburg, MD; xem tài liệu, ví dụ, Groothius et al. (1993) New Eng. J. Med 329:1524-1530).

ii. Kháng thể kháng virut hô hấp khác

Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng đối với virut hô hấp không phải là RSV, ví dụ, được chọn từ kháng thể metapneumovirut (hMPV) kháng người, kháng thể kháng parainfluenzavirut (PIV), kháng thể kháng avian pneumovirut (APV) hoặc kháng thể kháng virut khác đã biết trong lĩnh vực.

Trong một số ví dụ, trong đó một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là kháng thể kháng PIV, kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên PIV, như, ví dụ, nucleocapsit phosphoprotein PIV, protein dung hợp PIV (F), phosphoprotein PIV, protein lớn PIV (L), protein nền PIV (M), hemagglutinin-neuraminidaza (HN) glycoprotein PIV, ARN polymeaza phụ thuộc ARN PIV, protein PIV Y1, protein PIV D, protein PIV C, hoặc biến thể alen của cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc trên đây. Trong các ví dụ cụ thể, kháng nguyên PIV là

protein F PIV. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng PIV là kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên của PIV người loại 1, PIV người typ 2, PIV người loại 3, và/hoặc PIV người loại 4.

Trong một số ví dụ, trong đó một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung để trị liệu kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế là kháng thể kháng hMPV, kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên hMPV, như, ví dụ, nucleoprotein hMPV, phosphoprotein hMPV, hMPV protein nền, hMPV protein nhỏ kỵ nước, ARN polymeaza phụ thuộc ARN hMPV, protein F hMPV, protein G hMPV, hoặc biến thể alen của cấu trúc bất kỳ trong số các cấu trúc trên đây. Trong các ví dụ cụ thể, kháng nguyên hMPV là protein F PIV. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng hMPV là kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên của hMPV loại A và/hoặc hMPV loại B. Trong một số ví dụ, kháng thể kháng hMPV là kháng thể mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên của loại phụ hMPV A1 và/hoặc A2 và/hoặc loại phụ hMPV B1 và/hoặc B2.

Kháng thể được cấp kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể là loại bất kỳ của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được cấp kết hợp với kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể đơn dòng, người kháng thể, kháng thể không phải của người, kháng thể được tạo ra tái tổ hợp, kháng thể khảm, kháng thể được làm tương thích với người, kháng thể đặc hiệu phức (ví dụ kháng thể đặc hiệu kép), kháng thể nội bào, và mảnh kháng thể, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab, mảnh Fab', mảnh $F(ab')_2$, mảnh Fv, Fv liên kết đisulfua (dsFv), mảnh Fd, mảnh Fd', Fv chuỗi đơn (scFv), chuỗi đơn Fab (scFab), diabody, kháng thể kháng idiotyp (kháng-Id), hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của bất kỳ trong số trên đây. Kháng thể được cấp kết hợp với kháng thể kháng RSV theo sáng chế có thể bao gồm thành viên thuộc loại globulin miễn dịch bất kỳ (ví dụ IgG, IgM, IgD, IgE, IgA và IgY), nhóm bất kỳ (ví dụ IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 và IgA2) hoặc nhóm phụ (ví dụ IgG2a và IgG2b).

Trong một số ví dụ, sử dụng chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên ức chế tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất

hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với tỷ lệ mắc phải của bệnh nhiễm RSV trong vắng mặt của kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên. Trong một số ví dụ, sử dụng chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm RSV khi không dùng chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên.

Trong một số ví dụ, sự kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên ức chế sự liên kết của RSV với thụ thể tế bào chủ của nó bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với sự liên kết của RSV với thụ thể tế bào chủ của nó khi không dùng chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên. Trong một số ví dụ, Sự kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên ức chế sự sao chép RSV bằng ít nhất hoặc khoảng 99%, ít nhất hoặc khoảng 95%, ít nhất hoặc khoảng 90%, ít nhất hoặc khoảng 85%, ít nhất hoặc khoảng 80%, ít nhất hoặc khoảng 75%, ít nhất hoặc khoảng 70%, ít nhất hoặc khoảng 65%, ít nhất hoặc khoảng 60%, ít nhất hoặc khoảng 55%, ít nhất hoặc khoảng 50%, ít nhất hoặc khoảng 45%, ít nhất

hoặc khoảng 40%, ít nhất hoặc khoảng 35%, ít nhất hoặc khoảng 30%, ít nhất hoặc khoảng 25%, ít nhất hoặc khoảng 20%, ít nhất hoặc khoảng 15%, hoặc ít nhất hoặc khoảng 10% so với sự sao chép RSV khi không dùng chế phẩm kết hợp của kháng thể kháng virut hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên.

5. Trị liệu gen

Trong một số ví dụ, axit nucleic gồm các trình tự mã hóa cho kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng, được cấp để điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến bệnh nhiễm RSV, bằng cách trị liệu gen. Trị liệu gen dùng để chỉ việc trị liệu được thực hiện bằng cách việc sử dụng cho đối tượng axit nucleic được biểu hiện hoặc có thể biểu hiện. Trong ví dụ này, axit nucleic sản xuất kháng thể được mã hóa của chúng hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà làm trung gian cho tác dụng phòng ngừa hoặc trị liệu.

Phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp trị liệu gen đã có sẵn trong lĩnh vực có thể được sử dụng để sử dụng axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng. Các phương pháp được lấy làm ví dụ được mô tả dưới đây.

Thông tin chung về các phương pháp trị liệu gen, xem trong tài liệu, ví dụ, Goldspiel et al. (1993) Clinical Pharmacy 12:488-505; Wu and Wu (1991) Biotherapy 3:87-95; Tolstoshev (1993) Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596; Mulligan (1993) Science 260:926-932; Morgan and Anderson (1993) Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; và TIBTECH 11(5):155-215. Các phương pháp thường đã biết trong lĩnh vực công nghệ ADN tái tổ hợp mà có thể được sử dụng được mô tả trong Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); và Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990).

Trong một số ví dụ, hợp phần theo sáng chế chứa axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng, trong đó axit nucleic là một phần của vectơ biểu hiện mà biểu hiện kháng thể kháng RSV, mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng trong vật chủ thích hợp. Cụ thể, axit nucleic này có trình tự khởi đầu, như trình tự khởi đầu khác loại, được liên kết có

điều khiển với vùng mã hoá kháng thể, trình tự khởi đầu này là trình tự khởi đầu cảm ứng hoặc trình tự khởi đầu cấu trúc, và, tùy ý, đặc hiệu mô. Theo phương án cụ thể khác, phân tử axit nucleic được sử dụng trong đó các trình tự mã hoá cho kháng thể và các trình tự mong muốn khác bất kỳ được củng cố ở bên cạnh bằng các vùng mà thúc đẩy tái tổ hợp tương đồng ở vị trí mong muốn trong hệ gen, do đó tạo ra sự biểu hiện trong nhiễm sắc thể của axit nucleic mã hóa cho kháng thể (Koller and Smithies (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935; Zijlstra et al. (1989) Nature 342:435-438). Trong một số ví dụ, phân tử kháng thể được biểu hiện là kháng thể chuỗi đơn. Trong một số ví dụ, trình tự axit nucleic bao gồm các trình tự mã hóa cho chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, hoặc mảnh của chúng, của kháng thể. Cụ thể là, ví dụ, trình tự axit nucleic bao gồm các trình tự mã hóa cho mảnh Fab kháng RSV. Cụ thể là, ví dụ, trình tự axit nucleic bao gồm các trình tự mã hóa kháng thể chiều dài đầy đủ kháng RSV. Trong một số ví dụ, kháng thể được mã hóa kháng RSV là kháng thể khảm.

Việc chuyển axit nucleic vào đối tượng có thể là trực tiếp, trong trường hợp này đối tượng được tiếp xúc trực tiếp với axit nucleic hoặc vectơ mang axit nucleic, hoặc gián tiếp, trong trường hợp đó, các tế bào được biến nạp trước hết với axit nucleic *in vitro*, sau đó được cấy vào đối tượng. Hai phương pháp này là đã biết, lần lượt, là trị liệu gen *in vivo* hoặc *ex vivo*.

Trong một số ví dụ, trình tự axit nucleic được cấp trực tiếp *in vivo*, trong đó nó được biểu hiện để sản xuất sản phẩm được mã hóa. Phương pháp này có thể được kèm theo bởi phương pháp bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ, bằng cách tạo cấu trúc chúng như là một phần của vectơ biểu hiện axit nucleic thích hợp và dùng chúng sao cho chúng trở thành nội bào, ví dụ, bằng cách gây nhiễm bằng cách sử dụng vectơ retrovirut có khuyết tật hoặc được giảm độc hoặc vectơ virut khác (xem tài liệu US 4,980,286), hoặc bằng cách tiêm trực tiếp ADN trần, hoặc bằng cách sử dụng kỹ thuật vi bắn phá bằng hạt (ví dụ, súng gen; Biolistic, Dupont), hoặc chất bao với lipit hoặc thụ thể bề mặt tế bào hoặc chất chuyển nạp, đóng gói trong liposom, vi hạt, hoặc vi nang, hoặc bằng cách cho dùng chúng kết hợp với peptit mà đã biết là đi vào trong nhân, bằng cách cho dùng nó kết hợp với đối tượng phối tử để thực ẩm bào qua trung gian thụ thể (xem tài liệu, ví dụ, Wu and Wu (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432) mà có thể được sử dụng, ví dụ, cho các loại tế bào đích biểu hiện đặc hiệu các thụ thể. Trong một số ví dụ, phức hợp axit nucleic-phối tử có thể được tạo

thành trong đó phối tử chứa peptit virut fusogenic để phá vỡ hạt cơ quan nội bào, cho phép axit nucleic để tránh sự thoái hóa lysosomal. Trong một số ví dụ, axit nucleic có thể được nhắm đích *in vivo* để hấp thụ và biểu hiện đặc hiệu tế bào, bằng cách nhắm đích thụ thể đặc hiệu (xem tài liệu, ví dụ, WO 92/06180; WO 92/22635; WO92/203 16; WO93/14188, và WO 93/20221). Theo cách khác, axit nucleic có thể được đưa vào nội bào và kết hợp trong ADN tế bào chủ để biểu hiện, bằng cách tái tổ hợp tương đồng (Koller and Smithies (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:8932-8935; và Zijlstra et al. (1989) Nature 342:435-438).

Trong một số ví dụ, vectơ virut có chứa trình tự axit nucleic mã hóa kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng được sử dụng. Ví dụ, vectơ retrovirut có thể được sử dụng (xem tài liệu, ví dụ, Miller et al. (1993) Meth. Enzymol. 217:581-599). Vectơ retrovirut có chứa thành phần cần thiết để đóng gói chính xác hệ gen virut và kết hợp vào ADN tế bào chủ. Trình tự axit nucleic mã hóa cho kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng để sử dụng trong trị liệu gen được tách dòng vào một hoặc nhiều vectơ, mà tạo điều kiện thuận lợi cho sự chuyển gen vào đối tượng. Chi tiết hơn về vectơ retrovirut có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Boesen et al. (1994) Biotherapy 6:291-302. Các tài liệu tham khảo khác minh họa cho việc sử dụng vectơ retrovirut trong trị liệu gen bao gồm, ví dụ, Clowes et al. (1994) J. Clin. Invest. 93:644-651; Klein et al. (1994) Blood 83:1467-1473; Salmons and Gunzberg (1993) Human Gene Therapy 4:129-141; và Grossman and Wilson (1993) Curr. Opin. In Genetics and Devel. 3:110-114.

Ađenovirut cũng là vectơ virut mà có thể được sử dụng trong trị liệu gen. Ađenovirut là môi trường dẫn đặc biệt hấp dẫn để chuyển gen vào biểu mô hô hấp. Ađenovirut nhiễm tự nhiên vào biểu mô hô hấp trong đó chúng gây ra bệnh nhẹ. Đích khác của hệ chuyển dựa trên ađenovirut bao gồm gan, hệ thần kinh trung ương, tế bào nội mô, và cơ. Ađenovirut có ưu điểm là có khả năng nhiễm vào các tế bào không phân chia. Kozarsky and Wilson (1993) Current Opinion in Genetics and Development 3:499-503 trình bày tổng quan về trị liệu gen dựa trên ađenovirut. Bout et al. (1994) Human Gene Therapy 5:3-10 đã được chứng minh việc sử dụng vectơ ađenovirut để chuyển gen vào biểu mô hô hấp của khỉ rhesus. Trường hợp khác của việc sử dụng ađenovirut trong trị liệu gen có thể được tìm thấy, ví dụ, trong Rosenfeld et al. (1991) Science 252:431-434; Rosenfeld et al. (1992) Cell 68:143-155; Mastrangeli et al.

(1993) J. Clin. Invest. 91:225-234; WO94/12649; và Wang et al. (1995) Gene Therapy 2:775-783. Cụ thể là, ví dụ, vectơ ađenovirut được sử dụng để chuyển axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng theo sáng chế.

Virut kết hợp adeno (AAV) cũng có thể được sử dụng trong trị liệu gen (Walsh et al. (1993) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300; và US 5,436,146). Cụ thể là, ví dụ, vectơ virut kết hợp adeno (AAV) được sử dụng để chuyển axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng theo sáng chế.

Phương pháp khác để trị liệu gen bao gồm việc chuyển gen vào tế bào trong nuôi cấy mô bằng phương pháp như điện chuyển, chuyển nhiễm qua liposom, chuyển nạp qua canxi phosphat, hoặc bệnh nhiễm virut. Nói chung, phương pháp chuyển bao gồm việc chuyển yếu tố đánh dấu có tính chọn lọc vào tế bào. Sau đó, tế bào được đặt dưới sự chọn lọc để tách các tế bào này mà được lấy ra và biểu hiện gen chuyển. Tế bào biểu hiện gen sau đó được chuyển cho đối tượng.

Trong một số ví dụ, axit nucleic mã hóa kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng theo sáng chế được đưa vào tế bào trước khi sử dụng *in vivo* tế bào tái tổ hợp thu được. Sự đưa vào này có thể được tiến hành bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuyển nạp, điện chuyển, vi tiêm, gây nhiễm vectơ virut hoặc bacteriophage chứa trình tự axit nucleic, dung hợp tế bào, chuyển gen qua trung gian nhiễm sắc thể, chuyển gen qua trung gian vi tế bào, và dung hợp tế bào trần. Nhiều kỹ thuật là đã biết trong lĩnh vực để đưa gen lạ vào tế bào (xem tài liệu, ví dụ, Loeffler and Behr (1993) Meth. Enzymol. 217:599-618; Cohen et al. (1993) Meth. Enzymol. 217:618-644; Cline (1985) Pharmacol. Ther. 29:69-92) và có thể được sử dụng để cho dùng axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng theo sáng chế, với điều kiện là chức năng phát triển và sinh lý cần thiết của các tế bào thể nhận không bị phá vỡ. Kỹ thuật mang lại sự truyền ổn định của axit nucleic vào tế bào, sao cho axit nucleic có thể được biểu hiện bởi tế bào và thường có thể di truyền được và có thể biểu hiện bằng tế bào con cháu của nó.

Các tế bào tái tổ hợp thu được có thể được chuyển cho đối tượng bằng phương

pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực. Các tế bào máu tái tổ hợp (ví dụ, các tế bào gốc hoặc tổ tiên tạo máu) có thể được sử dụng qua đường tĩnh mạch. Lượng tế bào để sử dụng tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau, bao gồm, ví dụ, mong muốn phòng ngừa và/hoặc tác dụng trị liệu và tình trạng bệnh nhân, và có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các tế bào mà axit nucleic có thể được đưa vào nhằm mục đích trị liệu gen bao hàm loại tế bào có sẵn, mong muốn bất kỳ, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tế bào biểu mô, tế bào nội mô, tế bào sừng, nguyên bào sợi, tế bào cơ, tế bào gan; tế bào máu như tế bào lympho T, tế bào lympho B, bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào, bạch cầu trung tính, tế bào ưa axit, tế bào nhân khổng lồ, bạch cầu hạt; các tế bào gốc hoặc tổ tiên khác nhau, các tế bào gốc hoặc tổ tiên tạo máu cụ thể, ví dụ, như thu được từ tủy xương, máu dây rốn, máu ngoại vi, và gan thai nhi. Trong các ví dụ cụ thể, tế bào được sử dụng để trị liệu gen là tự sử dụng cho đối tượng.

Trong một số ví dụ trong đó các tế bào tái tổ hợp được sử dụng trong trị liệu gen, trình tự axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, các mảnh liên kết kháng nguyên và/hoặc dẫn xuất của chúng theo sáng chế được đưa vào Tế bào sao cho chúng là có thể biểu hiện bởi tế bào hoặc con cháu của chúng, và các tế bào tái tổ hợp sau đó được cấp *in vivo* để có tác dụng trị liệu. Cụ thể là, ví dụ, các tế bào gốc hoặc tổ tiên được sử dụng. Các tế bào gốc và/hoặc tổ tiên bất kỳ mà có thể được phân lập và được duy trì in vitro có thể được sử dụng (ví dụ xem WO 94/08598; Stemple and Anderson (1992) Cell 7 1:973-985; Rheinwald (1980) Meth. Cell Bio. 21A:229; và Pittelkow and Scott (1986) Mayo Clinic Proc. 61:771).

Cụ thể là, ví dụ, axit nucleic cần đưa vào nhằm mục đích trị liệu gen chứa trình tự khởi đầu chịu cảm ứng được liên kết có điều khiển với mã hoá vùng, sao cho sự biểu hiện của axit nucleic là có thể kiểm soát được bằng cách kiểm soát sự có mặt hoặc vắng mặt của chất kích thích phiên mã thích hợp.

J. DƯỢC PHẨM, HỖN HỢP VÀ VẬT PHẨM ĐƯỢC SẢN XUẤT/KIT

1. Dược phẩm

Được đề xuất theo sáng chế là dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế. Dược phẩm có thể được sử dụng để trị liệu, phòng ngừa, và/hoặc chẩn đoán. Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết

kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được bào chế với chất mang hoặc chất làm loãng có thể chấp nhận được làm dược phẩm. Nói chung, dược phẩm này sử dụng các thành phần mà không làm ảnh hưởng đáng kể đến tính chất sinh học của kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, như liên kết với epitop đặc hiệu của chúng (ví dụ liên kết với epitop trên protein F của RSV). Mỗi thành phần là có thể chấp nhận được về mặt dược phẩm và sinh lý có nghĩa là tương thích với các thành phần còn lại và không có hại cho bệnh nhân. Chế phẩm có thể một cách thuận lợi có mặt ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nén, viên tròn, bột, dung dịch lỏng hoặc hỗn dịch (ví dụ bao gồm chế phẩm để tiêm, phân cắt và để sử dụng tại chỗ (ví dụ thuốc nhỏ mắt, gel hoặc thuốc mỡ), sol khí (ví dụ xịt vào mũi), liposom, thuốc đạn, dung dịch có thể tiêm và có thể pha được và dạng giải phóng kéo dài. Xem tài liệu, ví dụ, Gilman, et al. (eds. 1990) Goodman and Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press; và Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.; Avis, et al. (eds. 1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Dekker, NY; Lieberman, et al. (eds. 1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Dekker, NY; và Lieberman, et al. (eds. 1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Dekker, NY. Khi được dùng toàn thân, hợp phần trị liệu là vô trùng, không chứa chất gây sốt, nói chung không chứa các thành phần dạng hạt, và ở dạng dung dịch ngoài đường tiêu hóa có thể chấp nhận được có pH, độ đẳng trương, và độ ổn định. Các điều kiện này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các phương pháp điều chế hợp phần dùng ngoài đường tiêu hóa là đã biết hoặc sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả một cách chi tiết hơn trong tài liệu, ví dụ, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Trước đây gọi là Remington's Pharmaceutical Sciences)", 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1995).

Dược phẩm dược đề xuất theo sáng chế có thể là ở nhiều dạng khác nhau, ví dụ, ở dạng rắn, bán rắn, lỏng, bột, nước, hoặc được làm đông khô nhanh. Ví dụ về thích hợp chất mang dược là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở nước, chất đệm, dung dịch nước muối, dung dịch nước muối đệm phosphat, các loại khác nhau của chất thấm ướt, dung dịch vô trùng, rượu, gôm arabic, dầu thực vật, rượu

benzyl, gelatin, glyxerin, hyđrat cacbon như lactoza, sucroza, amyloza hoặc tinh bột, magie stearat, bột đá bột talc, silixic axit, nhớt parafin, hương liệu dầu, axit béo monoglyxerit và điglyxerit, este pentaerythritol axit béo, hyđroxy metylxenluloza, bột, ngoài các chất khác. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa khác các chất phụ gia bao gồm, ví dụ, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất kháng khuẩn, chất giảm đau, chất kết dính, chất phân hủy, chất tạo màu, chất pha loãng, tá dược, chất kéo dài, chất làm trượt, chất làm hòa tan, chất làm ổn định, chất đẳng trương, tá dược, chất làm nhớt, chất tạo vị, nhũ tương, nhũ tương gốc dầu/nước, chất tạo huyền phù và nhũ tương, như acaxia, aga, axit alginic, natri alginat, bentonit, carbomer, carrageenan, carboxymetylxenluloza, xenluloza, cholesteol, gelatin, hyđroxyetyl xenluloza, hyđroxypropyl xenluloza, hyđroxypropyl metylxenluloza, metylxenluloza, octoxynol 9, oleyl rượu, povidon, propylen glycol monostearat, natri lauryl sulfat, sorbitan este, rượu stearyl, tragacan, gôm xanthan, và dẫn xuất của chúng, dung môi, và các thành phần khác như xenluloza tinh thể, xenluloza dạng vi hạt, axit xitric, đextrin, dextroza, glucoza lỏng, axit lactic, lactoza, magie clorrua, kali metaphosphat, tinh bột, ngoài các thành phần khác (xem tài liệu, nói chung, Alfonso R. Gennaro (2000) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins). Các chất mang và/hoặc các chất phụ gia này có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường và có thể được sử dụng cho đối tượng ở liều lượng thích hợp. Các chất ổn định như lipit, chất ức chế nucleaza, polyme, và chất càng hóa có thể bảo toàn hợp phần khỏi sự thoái hóa phân tử trong cơ thể.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng bao gồm hợp phần được chọn từ nhóm gồm một hoặc nhiều kháng thể kháng RSV có chứa lượng hữu hiệu để đạt được của chúng mục đích dự định. Xác định lượng hữu hiệu để trị liệu là thuộc khả năng của các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Liều lượng hữu hiệu để trị liệu có thể được xác định bằng cách sử dụng *in vitro* và *in vivo* các phương pháp như được nêu theo sáng chế. Do đó, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, khi trong dược phẩm, có thể là có mặt trong liều đơn vị dạng sử dụng.

Kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được làm đông khô nhanh để cất giữ và được hoàn nguyên trong thích hợp chất mang trước khi sử dụng. Kỹ thuật này được thực hiện để hữu hiệu với globulin miễn dịch thông thường và chế phẩm protein và kỹ thuật làm khô lạnh và tái tạo cấu

trúc đã biết trong lĩnh vực có thể được sử dụng.

Kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế có thể được tạo ra dưới dạng được kiểm soát giải phóng hoặc kéo dài giải phóng hợp phần. Nguyên liệu polyme là đã biết trong lĩnh vực để điều chế viên tròn và viên nang mà có thể đạt được kháng thể giải phóng có kiểm soát hoặc kéo dài hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế (xem tài liệu, ví dụ, Medical Application of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas (1983) J., Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; cũng xem tài liệu Levy et al. (1985) Science 228:190; During et al. (1989) Ann. Neurol. 25:351; Howard et al. (1989) J. Neurosurg. 7 1:105; US 5,679,377, US 5,916,597, US 5,912,015, US 5,989,463, US 5,128,326; WO 99/15154 và WO 99/20253). Ví dụ về polyme được sử dụng trong chế phẩm giải phóng kéo dài bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, poly(2-hyđroxy etyl metacrylat), poly(metyl metacrylat), poly(axit acrylic), poly(etylen-co-vinyl axetat), poly(metaxit acrylic), polyglycolits (PLG), polyanhydrit, poly(N-vinyl pyroliđon), poly(vinyl rượu), polyacrylamit, poly(etylen glycol), polylactit (PLA), poly(lactit-co-glycolit) (PLGA), và polyorthoeste nói chung, polyme được sử dụng trong chế phẩm giải phóng kéo dài là trơ, không chứa tạp chất có thể lọc được, ổn định khi cất giữ, vô trùng, và dễ bị vi sinh vật phá hủy. Kỹ thuật bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để sản xuất chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được sử dụng để tạo ra chế phẩm giải phóng kéo dài chứa một hoặc nhiều kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế.

Trong một số ví dụ, dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và một hoặc nhiều kháng thể bổ sung. Trong một số ví dụ, một hoặc nhiều kháng thể bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, palivizumab (SYNAGIS®), và dẫn xuất của chúng, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, motavizumab (NUMAX®), AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, và A4B4-F52S (xem tài liệu US 5,824,307 và US 6,818,216), rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23 (xem tài liệu, ví dụ, US 5,824,307, US 6,685,942 và US 6,818,216), kháng thể kháng

RSV người, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19 (tức là Fab 19), rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 (xem tài liệu, ví dụ, US 6,685,942 và US 5,811,524), kháng thể được làm tương thích với người thu được từ kháng thể đơn dòng chuột nhắt kháng RSV như, nhưng không chỉ giới hạn ở, MAbs 1153, 1142, 1200, 1214, 1237, 1129, 1121, 1107, 1112, 1269, 1269, 1243 (Beeler et al. (1989) J. Virology 63(7):2841-2950), MAb151 (Mufson et al. (1987) J. Clin. Microbiol. 25:1635-1539), MAbs 43-1 và 13-1 (Fernie et al. (1982) Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 171:266-271), MAbs 1436C, 1302A, 1308F, và 1331H (Anderson et al. (1984) J. Clin. Microbiol. 19:934-936), hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Kháng thể được lấy làm ví dụ bổ sung hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng mà có thể được sử dụng trong dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được bộc lộ trong, ví dụ, US 6,413,771, US 5,840,298, US 5,811,524, US 6,656,467, US 6,537,809, US 7,364,742, US 7,070,786, US 5,955,364, US 7,488,477, US 6,818,216, US 5,824,307, US 7,364,737, US 6,685,942, và US 5,762,905 và US 2007-0082002, US 2005-0175986, US 2004-0234528, US 2006-0198840, US 2009-0110684, US 2006-0159695, US 2006-0013824, US 2005-0288491, US 2005-0019758, US 2008-0226630, US 2009-0137003, và US 2009-0092609.

2. Vật phẩm được sản xuất /Kit

Dược phẩm của kháng thể kháng RSV hoặc axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV, hoặc dẫn xuất hoặc phần có hoạt tính sinh học của chúng có thể được bao gói dưới dạng vật phẩm sản xuất chứa nguyên liệu bao gói, dược phẩm mà là hữu hiệu để phòng ngừa (tức là dùng vacxin, gây miễn dịch chủ động) và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn do RSV, và nhãn thể hiện rằng kháng thể hoặc phân tử axit nucleic là để sử dụng để dùng vacxin và/hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn. Dược phẩm có thể được bao gói ở dạng liều đơn vị có chứa lượng của dược phẩm ở dạng liều đơn hoặc liều phức hợp. Hợp phần được bao gói có thể chứa bột được làm đông khô nhanh của dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất, mà có thể được hoàn nguyên (ví dụ, với nước hoặc nước muối) trước khi sử dụng.

Vật phẩm sản xuất theo sáng chế có chứa nguyên liệu bao gói. Nguyên liệu bao

gói để sử dụng trong việc bao gói sản phẩm dược phẩm là đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ về nguyên liệu bao gói dược phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gói phồng, chai, ống, máy xông, máy xông (ví dụ máy xông liều định lượng nén (MDI), máy xông bột khô (DPI), máy phun mù (ví dụ máy phun mù vòi phun hoặc siêu âm) và hệ lỏng thở đơn lẻ khác), bơm, túi, lọ nhỏ, vật đựng, xi lanh, chai, và nguyên liệu bao gói bất kỳ thích hợp cho chế phẩm được chọn và phương thức sử dụng và điều trị dự định. Dược phẩm cũng có thể được kết hợp trong, được áp dụng cho hoặc được phủ lên thành hoặc thiết bị bảo vệ khác mà được sử dụng để tránh nhiễm bệnh.

Kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng, phân tử axit nucleic mã hóa cho kháng thể của chúng, dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế cũng có thể được tạo ra dưới dạng kit. Kit có thể tùy ý bao gồm một hoặc nhiều thành phần như các hướng dẫn sử dụng thuốc, thiết bị và chất phản ứng bổ sung (ví dụ, được khử trùng nước hoặc nước muối dung dịch để pha loãng hợp phần và/hoặc tái tạo cấu trúc của protein được làm đông khô nhanh), và thành phần, như ống, vật đựng và xi lanh để thực hiện các phương pháp này. Kit được lấy làm ví dụ có thể bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế, và có thể tùy ý bao gồm các hướng dẫn sử dụng thuốc, thiết bị để dùng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cho đối tượng, thiết bị để phát hiện kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng ở đối tượng, thiết bị để phát hiện kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng trong mẫu thu được từ đối tượng, và thiết bị để dùng chất trị liệu bổ sung cho đối tượng.

Kit có thể, tùy ý, bao gồm các chỉ dẫn dùng thuốc. Các chỉ dẫn dùng thuốc thường bao gồm sự diễn đạt hữu hình mô tả kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và, tùy ý, các thành phần khác chứa trong kit, và các phương pháp để sử dụng, bao gồm các phương pháp để xác định tình trạng thích hợp của đối tượng, liều lượng thích hợp, chế độ liều, và phương pháp sử dụng thích hợp để dùng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Các chỉ dẫn dùng thuốc cũng có thể bao gồm hướng dẫn để kiểm soát đối tượng trong thời gian điều trị.

Kit cũng có thể bao gồm dược phẩm được mô tả ở đây và các mục để chẩn đoán.

Ví dụ, kit có thể bao gồm mục để đo hàm lượng, lượng hoặc hoạt tính của kháng thể kháng RSV được chọn hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng ở đối tượng.

Trong một số ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất trong kit chẩn đoán để phát hiện RSV trong mẫu sinh học được phân lập (ví dụ, mẫu lỏng, như máu, nước bọt, dịch rửa, mẫu khí quản phổi, nước bọt, nước tiểu hoặc lympho thu được từ đối tượng). Trong một số ví dụ, kit chẩn đoán chứa bảng của một hoặc nhiều kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và/hoặc một hoặc nhiều kháng thể đối chứng (tức là kháng thể liên kết với đối tượng không phải làRSV), trong đó một hoặc nhiều kháng thể trong bảng là kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo sáng chế.

Kit theo sáng chế cũng có thể bao gồm thiết bị để dùng kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cho đối tượng. Bất kỳ trong số nhiều thiết bị đã biết trong lĩnh vực để dùng thuốc cho đối tượng có thể được bao gồm trong kit theo sáng chế. Thiết bị được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, máy xông (ví dụ máy xông liều định lượng nén (MDI), máy xông bột khô (DPI), máy phun mù (ví dụ máy phun mù vòi phun hoặc siêu âm) và hệ lỏng thở đơn lẻ khác), kim dưới da, kim tĩnh mạch, catơte/ống thông, và thiết bị phân phối dịch lỏng như lọ nhỏ mắt. Thiết bị thông thường để dùng kit kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng sẽ tương thích với phương pháp sử dụng mong muốn của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng. Ví dụ, kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng cần được chuyển bằng cách sử dụng qua phổi có thể được bao gồm trong kit với hoặc được chứa trong máy xông hoặc máy phun mù.

3. Hỗn hợp

Được đề xuất là sự kết hợp của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng theo sáng chế và chất thứ hai, như kháng thể thứ hai kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc chất trị liệu hoặc chẩn đoán khác. Sự kết hợp có thể bao gồm kháng thể bất kỳ kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc chất phản ứng để mang lại hiệu quả trị liệu của chúng theo các phương pháp theo sáng chế. Ví dụ, sự kết hợp có thể bao gồm kháng thể bất kỳ kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của chúng và chất kháng virut. Hỗn hợp cũng có thể bao gồm kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của

chúng theo sáng chế với một hoặc nhiều kháng thể bổ sung trị liệu. Sự kết hợp của kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng được đề xuất cũng có thể chứa dược phẩm chứa kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc tế bào chủ chứa axit nucleic mã hóa cho kháng thể kháng RSV hoặc các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng như được nêu theo sáng chế. Hỗn hợp theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng hợp phần đơn lẻ hoặc trong hợp phần riêng rẽ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được bao gồm chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế chứ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. Biểu hiện protein F RSV

Trong Ví dụ này, protein dung hợp RSV (protein F) từ chủng virut nguyên hình ở hệ hô hấp RSV A2 được biểu hiện và được tinh chế bằng cách giữ trên các đĩa ELISA sử dụng dòng kháng thể đơn dòng 2F7 kháng RSV, mà nhận biết cả các dưới đơn vị F0 và F1 của glycoprotein dung hợp. Trong Ví dụ thứ nhất, protein F RSV tái tổ hợp chỉ chứa miền ngoại bào (SEQ ID NO:25) được tách dòng vô tính và được biểu hiện ở các tế bào 293F. Trong Ví dụ thứ hai, protein F RSV nguyên gốc được biểu hiện bằng cách gây nhiễm các tế bào HEp-2 với chủng A2 RSV (SEQ ID NO:1629).

A. Protein F RSV tái tổ hợp

Trong Ví dụ này, gen mã hóa cho protein F RSV từ chủng A2 RSV được tách dòng vô tính và được biểu hiện. Gen A2 F RSV (SEQ ID NO:21), chỉ chứa miền ngoại bào (protein F RSV A2 nguyên chiều dài được nêu trong SEQ ID NO:1630) được tổng hợp theo quy trình ADN tổng hợp chuẩn bởi GeneArt (Burlingame, CA). Gen A2 F RSV được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền để chứa trình tự Kozak (nucleotit 7-16 của SEQ ID NO:21), trình tự c-*myc* (nucleotit 1600-1629 của SEQ ID NO:21), và 6X-Nhãn His (nucleotit 1645-1662 của SEQ ID NO:21). Ngoài ra, các vị trí giới hạn NheI (SEQ ID NO:22) và HindIII (SEQ ID NO:23) lần lượt được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền ở các đầu 5' và 3', cho phép tách dòng vào vectơ biểu hiện. ADN được phân cắt bằng cách sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử

Chuẩn và được ghép vào vectơ biểu hiện ở động vật có vú pcADN™3,1/myc-His(-) C (SEQ ID NO:24, Invitrogen) được phân cắt tương tự. Vectơ chứa gen A2 F

RSV được biến nạp thành các tế bào công năng điện tử XL1-Blue (Strategene). Khuẩn lạc riêng lẻ được chọn và được phát triển, và ADN plasmit được tinh chế. Sự có mặt của vật lồng gen A2 F RSV trong vectơ được phân lập được xác nhận bằng cách xác định trình tự ADN, và một dòng chứa vật lồng được sử dụng cho sản xuất chế phẩm ADN trên quy mô lớn (Megaprep kit, Qiagen).

Protein F RSV A2 được biểu hiện ở các tế bào động vật có vú sử dụng Hệ Biểu hiện FreeStyle™ 293 (Invitrogen) theo các chỉ dẫn của nhà sản xuất. Một cách ngắn gọn,, 3 x 10^7 tế bào được đồng chuyển nhiễm với 30 µg RSV A2 F/pcADN3,1/*myc*-His(-) C ADN plasmit và 5 µg pAdVAntage (Promega) và được ủ ở 37 °C trong 72 giờ. Các tế bào được tạo viên kết bằng cách ly tâm và 3ml chất đệm phân giải lạnh (300 mM NaCl, 50 mM NaH_2PO_4, 1% Triton X-100, Complete™ Protease Inhibitor cocktail (Cat. No. sc-29131, Santa Cruz), độ pH 8) được thêm vào cho mỗi 3 x 10^7 tế bào F RSV được chuyển nhiễm 293-F. Hỗn hợp được lắc mạnh ở 4 °C trong 30 phút sau đó được ly tâm ở 14,000 vòng/phút trong 30 phút ở 4 °C. Phần dịch nổi đã được làm trong được chuyển tới ống sạch và được làm đông lạnh ở -80°C cho đến khi sẵn sàng để sử dụng. Trước khi bắt giữ trên đĩa ELISA, phần dịch nổi được làm tan, được ly tâm nhanh và được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 theo thể tích với PBS chứa 0,8% sữa khô không béo (hàm lượng cuối cùng là 0,4% sữa khô không béo).

B. Protein F RSV nguyên gốc

Trong Ví dụ này, protein F RSV nguyên gốc từ chủng A2 RSV (axit amin nêu trong SEQ ID NO:1629) được tinh chế từ các tế bào đã nhiễm RSV HEp-2 như sau. Một cách ngắn gọn, các tế bào HEp-2 được gây giống trong bộ phận xếp dịch nuôi cấy tế bào mười lớp (Corning 3270) sử dụng EMEM toàn vẹn (ATCC 30-2003; chứa 10% FBS, 1% L-glutamin, và 1% pen-Strep) và được ủ ở 37 °C và 5% CO_2. Khi tế bào đạt tới mức hợp lưu 80%, lớp đơn HEp-2 được gây nhiễm với virut RSV A2 (ATCC VR-1540) ở nhiều bệnh nhiễm khuẩn (MOI) 0,01-0,1. Các tế bào nhiễm được nuôi cấy trong 3-5 ngày cho đến khi quan sát thấy có hỗn hợp tế bào rõ ràng. Các tế bào nhiễm được rửa một lần với PBS và các tế bào được thu gom bằng cách bổ sung 500mL PBS với 5 mM EDTA vào bộ phận xếp giống cấy và ủ ở 37 °C trong 1 giờ. Các tế bào được thu gom thành ống hình nón 50mL (5 x 107 tế bào mỗi ống) và được tạo viên kết bằng cách ly tâm. Các viên kết tế bào được rửa 2 lần với PBS và được ly tâm ở 1200 vòng/phút trong 5 phút. Các viên kết tế bào được bảo quản ở -20 °C cho đến khi xử lý

tiếp. Các tế bào đông lạnh được làm tan và 3ml chất đệm phân giải lạnh (300 mM NaCl, 50 mM NaH2PO4, 1% Triton X-100, Complete™ Protease Inhibitor cocktail (Cat. No. sc-29131, Santa Cruz), độ pH 8) được thêm vào mỗi viên kết tế bào. Các tế bào được lắc mạnh ở 4 °C trong 30 phút sau đó nghiền nhỏ (3 xung trong mỗi 10 giây ở 10% điện) và cuối cùng được ly tâm ở 14,000 vòng/phút trong 30 phút ở 4 °C. Phần dịch nổi đã được làm trong được chuyển tới ống sạch và được làm đông lạnh ở -80 °C cho đến khi sẵn sàng để sử dụng. Trước khi bắt giữ trên đĩa ELISA, phần dịch nổi được làm tan, được ly tâm nhanh và được pha loãng 1:2000.

C. Bắt giữ với mAb khángRSV

Các đĩa ELISA được phủ sử dụng 50 µL/lỗ của mAb kháng RSV (Cat. No. NB110-37246, dòng 2F7, Novus Biologicals) đã pha loãng 1:400 trong PBS. Kháng thể chưa liên kết được loại bỏ và đĩa này được sử dụng ngay lập tức cho ELISA (xem Ví dụ 2 và 4). Theo cách khác, đĩa này được làm đông lạnh đến 2 tuần ở -20 °C. Ngay trước khi sử dụng, đĩa này được cản bằng sữa khô không béo 4% trong 1x PBS trong 2 giờ ở 37 °C. Các đĩa này được rửa hai lần với PBS chứa 0,05% Tween-20 (chất đệm rửa) trước khi bổ sung chất rửa giải. Việc bắt giữ protein F RSV (tái tổ hợp hoặc nguyên gốc) được tiến hành bằng cách bổ sung 50 µL chất rửa giải được điều chế trên đây vào mỗi giếng của đĩa ELISA mAb kháng RSV và ủ ở 37 °C trong 2 giờ.

Ví dụ 2. Phân lập kháng thể Fab kháng RSV được biến nạp từ EBV tế bào B

Trong ví dụ này, kháng thể kháng RSV được phân lập từ các tế bào B ở bộ nhớ của vật cho được biến nạp bởi virut Epstein Barr được kích thích, mà được sàng lọc để liên kết với protein F RSV sau đó bằng cách tạo kháng thể *in vitro*.

A. Tinh chế tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi của vật cho

Các tế bào đơn nhân trong máu ngoại vi (PMBCs) thu được từ người chăm sóc trẻ người mà có thể đã được tiếp xúc với RSV qua tiếp xúc với trẻ em. PBMCs được phân lập bằng ly tâm theo tỷ trọng trên Ficoll Hypaque, theo chỉ dẫn của nhà sản xuất

1. Phân lập CD22+ và Kích hoạt tế bào CD22+ B

3,2 x 10^6 tế bào CD22+ B được phân lập từ PBMC ở vật cho sử dụng các hạt từ CD22 (Miltenyi, cat. # 130-046-401) và cột LS (Miltenyi, cat.# 130-042-401). Các tế bào CD22+ B phân lập được được nuôi cấy ở 1 x 10^6 tế bào vật cho mỗi giếng trong đĩa 48 giếng trong RPMI (Hyclone, cat.# SH30096,01) chứa 10% huyết thanh bào thai

bò IgG thấp đã được làm bất hoạt bằng nhiệt (FBS, Invitrogen, cat. # 16250-078), 1% chất kháng sinh (Hyclone, cat. # SV30010), 1% natri pyruvat (Hyclone, cat. # SH30239,01) và 1% L-glutamin (Hyclone, cat. # SH30034,01). Tế bào B phân lập được được hoạt hóa bởi tập hợp các chất kích thích tế bào B đa dòng để kích ứng việc tăng sinh và sản xuất kháng thể.

2. Cố định tế bào IgG+ B được điều tiết bởi EBV

4,5 x 10^6 tế bào CD22+ B được hoạt hóa được rửa và được ủ với 40 µL kháng thể khángIgM đã tiếp hợp FITC (BD Biosciences, cat.# 555782), 40µL kháng thể khángIgD đã tiếp hợp FITC (BD Biosciences, cat.# 555778) và 4 µL kháng thể khángIgA đã tiếp hợp FITC (Jacksons Immunoresearch, cat. 309-096-043)trong 15 phút ở 4 °C. Các tế bào được rửa 1 lần trong PBS (chứa 0,5% BSA và 2 mM EDTA) và tái tạo huyền phù trong 90 µL cùng chất đệm. Các tế bào IgG+ B được làm giàu bằng cách chọn lọc âm tính IgM, IgD, IgA biểu hiện các tế bào sử dụng 10 µL các hạt từ khángFITC (Miltenyi, cat.# 130-048-701) và cột LS (Miltenyi, cat.# 130-042-401) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất.

Việc làm cố định rộng tế bào B được tiến hành bằng cách ủ 1,87 x 10^6 Tế bào B được làm giàu IgG+, CD22+ với 0,5 ml dịch nổi EBV (50% theo thể tích trong RMPI-1640 với 10% FCS, ATCC Cat. No. VR-1492 từ các tế bào B95-8) trong 16 giờ. Sau khi các tế bào nhiễm được rửa và được nuôi cấy (10^6/mL trong mỗi giếng trong số hai giếng trong RPMI (Hyclone, cat. # SH30096,01) chứa 10% huyết thanh bào thai bò IgG thấp đã được làm bất hoạt bằng nhiệt (FBS, Invitrogen, cat. # 16250-078), 1% chất kháng sinh (Hyclone, cat. # SV30010), 1% natri pyruvat (Hyclone, cat. # SH30239,01) và 1% L-glutamin (Hyclone, cat. # SH30034,01), 200 IU/ml rhIL-2 (R&D Systems Cat. # 202-IL-50) với 0,5 x 10^6 tế bào vật cho được chiếu xạ cho mỗi giếng của đĩa 24 giếng trong 9 ngày nữa.

3. Tách dòng Tế bào B

a. Điều chế tế bào vật cho đã được làm kiệt tế bào B đã chiếu xạ để tách dòng tế bào B

Tế bào vật cho đã được làm kiệt tế bào B đã chiếu xạ được sử dụng cho duy trì sự phát triển của Tế bào B đã được biến nạp EBV. PBMC từ hỗn hợp của 3 vật cho khỏe mạnh thu được bằng cách phân tách Ficoll, đã chiếu xạ với 3250 rads (ở UCSD Moore's Cancer Center), và được được làm kiệt tế bào B sử dụng các hạt từ kháng

CD19 (Miltenyi Biotec, Cat. No. 130-050-301) và cột LDs (Miltenyi Biotec, cat.# 130-091-509). Một cách ngắn gọn, PMBC được làm đông lạnh và được chiếu xạ, thu được từ phân tách Ficoll, được làm tan, rửa hai lần và được đếm. Các tế bào sau đó được ly tâm ở 300 g trong 10 phút, và phần dịch nổi được hút ra. Viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 80 µl chất đệm MACS (PBS với 0,5% BSA và 2 mM EDTA) cho mỗi 10^7 tế bào và 20 µl CD19 Các vi hạt (cho mỗi 10^7 tế bào) được thêm vào. Sau khi trộn kỹ, các tế bào được ủ ở 4 °C trong 15 phút. Các tế bào sau đó rửa bằng cách bổ sung 1-2mL chất đệm (cho mỗi 10^7 tế bào) sau đó là ly tâm ở 300 g trong 10 phút và phần dịch nổi được hút ra. Có đến 10^8 tế bào sau đó được tái tạo huyền phù trong 500 µl chất đệm. Việc tách từ tính được tiến hành bằng cách đặt cột LD (bao gồm các cầu sắt từ được phủ bằng chất bao nhựa để tách nhanh và nhẹ nhàng các tế bào) trong bộ phận phân tách từ tính MACS. Cột LD được rửa bằng 2mL chất đệm và hỗn dịch tế bào được đưa vào phần trên của cột. Tế bào không phải tế bào B được thu gom khi chúng đi qua cột sau khi bổ sung 2 x 1mL chất đệm.

b. Tách dòng tế bào B

Khoảng 20 tế bào B được biến nạp EBV được đồng nuôi cấy với chất kích thích tế bào B đa dòng và 50,000 tế bào đã làm kiệt Tế bào B đã chiếu xạ cho mỗi giếng trong đĩa 96 giếng và được phát triển trong 13 ngày. Tổng số 120 đĩa 96 giếng được tạo ra.

4. Sàng lọc phần dịch nổi tế bào B để liên kết với protein F RSV

Phần dịch nổi từ mỗi giếng được chuyển tới đĩa 96 giếng mới và các tế bào được rửa 1 lần trong PBS và được làm đông lạnh ở -80 °C trong 100 µL RLT chất đệm (Qiagen, cat. # 79216) chứa 10 µL/mL 2-mercaptoetanol. Phần dịch nổi được sử dụng trong ELISA để xác định xem giếng có sản xuất ra kháng thể mà có khả năng liên kết với protein F RSV hay không. Một cách ngắn gọn, ELISA được tiến hành như sau: (1) các đĩa ELISA chứa protein F RSV được điều chế như được nêu trong Ví dụ 1 sử dụng các đĩa 96 nửa diện tích giếng với các thay đổi như sau: mAb kháng RSV (dòng 2F7, dịch cổ chướng ở chuột nhắt, Cat. No. ab43812, Abcam) được sử dụng làm kháng thể bắt giữ và protein F RSV được ủ với kháng thể bắt giữ qua đêm ở 4 °C. (2) 10 µL phần dịch nổi tế bào B từ mỗi giếng trong 2 giếng (tổng là 20 µL được gộp lại) được thêm vào đĩa ELISA 96 nửa giếng và được ủ trong 2 giờ ở 37 °C. Huyết tương từ vốn của các vật cho Blood Bank (được thu gom và được làm đông lạnh sau khi phân tách

Ficoll Hypaque, được pha loãng 1:1000) được sử dụng làm đối chứng dương. (3) Các đĩa được rửa 4 lần như nêu trên đây và 50 µL kháng thể đã tiếp hợp HRP IgG kháng Fc ở người của dê (được pha loãng 1:1000 trong PBS với 0,05% Tween20) được thêm vào mỗi giếng và đĩa này được ủ ở 37°C trong 1 giờ. (4) Các đĩa được rửa 6 lần như nêu trên đây và được phát triển sử dụng 50 µL dung dịch TMB:peroxit với tỷ lệ 1:1 theo thể tích (Pierce, Cat No. 34021) cơ chất và cho phát triển trong 7 phút. Phản ứng được dừng ngay lập tức bằng cách bổ sung 50 µL 2N H_2SO_4 và hấp thụ ở 450 nm được đo sử dụng bộ phận đọc đĩa ELISA. Liên kết dương được thể hiện bằng OD_{450} lớn hơn 0,5 (0,5-0,9 là liên kết trung bình, >1 là liên kết mạnh) và đáp ứng mà là 3 lần lớn hơn mức cơ sở.

Để xác định giếng nào trong hai giếng được gộp lại có chứa kháng thể kháng RSV, 20 µL phần dịch nổi tế bào B (được pha loãng 1:2 theo thể tích với PBS/0,05% Tween 20) từ mỗi giếng được thử nghiệm lại một cách riêng rẽ kháng protein F RSV đã bị giữ.

Tổng số 18 đĩa (hoặc 1080 giếng) được sàng lọc liên kết với chất rửa giải F RSV (như được tinh chế trong Ví dụ 1). Sáu giếng được xác định là chất kết dính với chất rửa giải F RSV. Năm trong số sáu giếng được xác nhận lại bằng cách bổ sung ELISA và được sử dụng cho tạo ra kháng thể kháng RSV bởi PCR (được mô tả dưới đây).

B. Tạo kháng thể kháng RSV bằng PCR

Sau khi sàng lọc tế bào B ban đầu đã được biến nạp EBV để sản xuất kháng thể mà liên kết với protein F RSV, các gen mã hóa cho các kháng thể riêng rẽ được khuếch đại từ Tế bào B ARN bằng PCR. Năm giếng được xác định là hits trong Section A được chọn để tách dòng.

1. Chiết ARN

ARN được chiết từ Tế bào B (cho mỗi giếng tương ứng với chất kết dính dương với protein F RSV) sử dụng RNeasy Micro Kit (Qiagen, Cat. No. 1402-2408) theo chỉ dẫn của nhà sản xuất với các thay đổi như sau: 1) Tế bào B được làm đông lạnh trong 100 µL RLT chất đệm với õ-mercaptoetanol (10 µL cho mỗi mL chất đệm); 2) các tế bào không được nghiền đồng nhất; 3) các tế bào được rửa bằng 70% etanol (trong nước không chứa ARNaza); và 4) việc điều trị ADNaza được tiến hành "trong-cột" theo quy trình bổ sung của nhà sản xuất. ARN được rửa giải đến thể tích cuối cùng là

26 µL.

2. Tổng hợp cADN Sợi thứ nhất

Sau khi chiết ARN, cADN được tạo ra theo Superscript III (Invitrogen; Cat No. 19090-051) quy trình tổng hợp sợi thứ nhất. Một cách ngắn gọn, 8 µL ARN (được phân lập như được nêu trên đây), 1 Lµ đoạn mồi oligo dT và 1 µL dNTPs được kết hợp trong ống vô trùng 0,2mL và được ủ ở 65°C trong 5 phút sau đó là ủ trên nước đá trong 1 phút. Sau đó, 2 µL 0,1 mM DTT, 4µ L 25 mM $MgCl_2$ 2 µL RT chất đệm, 1 µL ARNseOut, và 1 µL SuperScript III RT được thêm vào ống, và phản ứng hỗn hợp được ủ ở 50°C trong 50 phút sau đó là ủ ở 80°C trong 15 phút. cADN được sử dụng ngay lập tức hoặc được làm đông lạnh ở -80°C để cất giữ lâu dài.

3. Phân lập các gen chuỗi nặng IgG và chuỗi nhẹ kapa và lambđa bằng khuếch đại PCR

Các chuỗi nặng IgG và chuỗi nhẹ kapa và lambđa được tạo ra bằng khuếch đại PCR từ phản ứng tổng hợp cADN sợi thứ nhất của tế bào B (xem trên đây). Các gen chuỗi nhẹ kapa được khuếch đại bằng PCR một bước, còn các gen chuỗi nặng và các gen chuỗi nhẹ lambđa được khuếch đại sử dụng phương pháp PCR hai-bước. Các gen chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được khuếch đại sau đó được liên kết với vectơ đơn sử dụng "PCR trùng lặp"

Bước 1. Khuếch đại các gen chuỗi nặng và các gen chuỗi nhẹ lambđa IgG

Trong bước I, 2 µL cADN được tạo ra bởi cách tổng hợp sợi thứ nhất (xem ở trên) được sử dụng làm mẫu để khuếch đại riêng rẽ chuỗi nặng IgG bằng PCR. Trong bước này, các đoạn mồi bước I được sử dụng (xem Bảng 3A dưới đây). Các điều kiện phản ứng là như sau:

Bước I PCR: Chuỗi nặng:

Chất phản ứng	ml
H_2O	16
10X chất đệm	2,5
10X đệm trình tự tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
cADN	2,0
Trình tự dẫn đầu hỗn hợp VH (9 µM mỗi lần)	0,5
Hỗn hợp VH ngược (20 µM)	0,25

Pfx50	0,5
Tổng	25

Trong bước I, chuỗi nhẹ lambđa, 2,5 µL cADN được tạo ra bởi cách tổng hợp sợi thứ nhất (xem trên đây) được sử dụng làm mẫu để khuếch đại riêng rẽ chuỗi nặng IgG bằng PCR. Trong bước này, các đoạn mồi bước I được sử dụng cho các đoạn mồi xuôi và pCALCL(T)-R được sử dụng làm đoạn mồi ngược (xem Bảng 3B dưới đây). Các điều kiện phản ứng là như sau:

Bước I PCR: Chuỗi nhẹ lambda:

Chất phản ứng	ml
H_2O	16
10X chất đệm	2,5
10X đệm trình tự tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
cADN	2,0
Hỗn hợp Vλ (14,2 µM mỗi lần)	0,5
pCALCL(T)-R (20 µM)	0,25
Pfx50	0,5
Tổng	25

Đối với phản ứng PCR, phương pháp giảm đáy được sử dụng cho bổ sung tính đặc hiệu để khuếch đại phản ứng. ở mỗi bước giảm đáy, nhiệt độ giãn xoắn được giảm đi 1°C/chu kỳ. Các điều kiệnchu kỳ nhiệt PCR là như sau.

1) 94°C trong 2 phút

2) 10 chu kỳ của:

94°C trong 15 giây; 62°C trong 20 giây (giảm đáy); 68°C trong 1 phút

3) 25 chu kỳ của:

94°C trong 15 giây; 52°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

4) 68°C trong 3 phút

5) 4°C giữ

Hỗn hợp phản ứng thu được được sử dụng làm mẫu ADN cho Bước II (xem dưới đây) không cần tinh chế tiếp.

Bảng 3A. Các đoạn mồi bước I để khuếch đại gen chuỗi nặng IgG

Hỗn hợp mồi xuôi VH:		SEQ ID NO
VH1a	GGATCCTCTTCTTGGTGGCAGCAG	26
VH1b	GCATCCTTTTCTTGGTGGCAGCAC	27
VH1c	GGGTCTTCTGCTTGCTGGCTGTAG	28
VH1d	GGATCCTCTTCTTGGTGGGAGCAG	29
VH2a	CTGACCATCCCTTCATGGCTCTTG	30
VH2b	CTGACCACCCCTTCCTGGGTCTTG	31
VH3a	GCTATTTTARAAGGTGTCCAGTGT	32
VH3b	GCTCTTTTAAGAGGTGTCCAGTGT	33
VH3c	GCTATTTAAAAAGGTGTCCAATGT	34
VH4a	CTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTC	35
VH5a	CTCCTGGCTGTTCTCCAAGGAGTC	36
Hỗn hợp VH ngược:		SEQ ID NO
VH-g 1- REV	ACAAGATTTGGGCTCAACTTTCTTGTCC	37
VH-g 2- REV	TTTGCGCTCAACTGTCTTGTCCACCTTG	38
VH-g 3- REV	TTTGAGCTCAACTCTCTTGTCCACCTTG	39
VH-g 4- REV	ATATTTGGACTCAACTCTCTTGTCCACC	40

Bảng 3B. Các đoạn mồi bước I để khuếch đại gen chuỗi nhẹ lambđa		
Hỗn hợp mồi xuôi VH:		SEQ ID NO
5′ L Vλ 1	GGTCCTGGGCCCAGTCTGTGCTG	1631
5′ L Vλ 2	GGTCCTGGGCCCAGTCTGCCCTG	1632
5′ L Vλ 3	GCTCTGTGACCTCCTATGAGCTG	1633
5′ L Vλ 4/5	GGTCTCTCTCSCAGCYTGTGCTG	1634
5′ L Vλ 6	GTTCTTGGGCCAATTTTATGCTG	1635
5′ L Vλ 7	GGTCCAATTCYCAGGCTGTGGTG	1636
5′ L Vλ 8	GAGTGGATTCTCAGACTGTGGTG	1637
Hỗn hợp mồi ngược:		SEQ ID NO
pCALCL(T)-R	CTCCTTATTAATTAATTATGAGCATT CTGYAKGGGCMAYTGTC	80

Bước II. Khuếch đại các gen chuỗi nặng và các gen chuỗi nhẹ lambđa IgG

Trong bước II, hỗn hợp phản ứng chuỗi nặng và chuỗi nhẹ lambđa từ Bước I được sử dụng làm mẫu cho Phản ứng PCR vòng hai với bể chứa chứa các đoạn mồi

xuôi và đoạn mồi ngược mà khuếch đại từ vùng khung 1 của mỗi vòng đến cuối của vùng bảo toàn thứ nhất (C_H1 cho chuỗi nặng, CL cho chuỗi nhẹ).

Các đoạn mồi xuôi chuỗi nặng (xem Bảng 4) được thiết kế để đưa vào vị trí giới hạn SfiI (SEQ ID NO:41). Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR II: Chuỗi nặng:

Chất phản ứng	ml
H_2O	12,75
10X chất đệm	2,5
10X trình tự tăng cường	2,5
dNTP (10mM mỗi lần)	2,0
Sản phẩm bước I	2,5
Hỗn hợp pCAL24VH-F (2 μM mỗi lần)	2,5
CH1-R Pool-Sfi VH (20 μM)	1
Pfx50	0,5
Tổng	25

Các đoạn mồi xuôi của chuỗi nhẹ lambđa (xem Bảng 6) được thiết kế để đưa vào vị trí giới hạn SfiI (SEQ ID NO:41). Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR II: Chuỗi nhẹ lambda:

Chất phản ứng	ml
H_2O	15,5
10X chất đệm	2,5
10X trình tự tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
Sản phẩm bước I	2,5
Hỗn hợp mồi Vκ (14,2 μM mỗi lần)	0,5
pCALCL(T)R (20 μM)	0,25
Pfx50	0,5
Tổng	25

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR cho Bước II phản ứng là như sau:

1) 94°C trong 2 phút

2) 30 chu kỳ:

94°C trong 15 giây; 52°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

3) 68°C trong 3 phút

4) 4°C duy trì

Để khuếch đại các gen chuỗi nhẹ, 2 µL cADN được tạo ra bởi cách tổng hợp sợi thứ nhất (xem trên đây) được sử dụng làm mẫu để khuếch đại riêng rẽ IgG kapa và chuỗi nhẹ lambđa bằng PCR. Các đoạn mồi xuôi chuỗi nhẹ kapa (xem Bảng 5) được sử dụng làm vốn các đoạn mồi và được thiết kế để đưa vào vị trí giới hạn SfiI (SEQ ID NO:41).

Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR II: Chuỗi nhẹ kapa

Chất phản ứng	ml
H_2O	16
10X chất đệm	2,5
10X trình tự tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
cADN sợi thứ nhất	2
Hỗn hợp mồi Vκ (9,1 µM)	0,5
pCALCK(G)L (20 µM)	0,25
Pfx50	0,5
Tổng	25

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR cho Bước II phản ứng là như sau:

1) 94°C trong 2 phút

2) 35 chu kỳ:

94°C trong 15 giây; 54°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

3) 68°C trong 3 phút

4) 4°C duy trì

Sau khi khuếch đại, Sản phẩm phản ứng PCR được tách trên 1% agaroza gel và bản tương ứng với chuỗi nặng (675 bp) và chuỗi nhẹ (650 bp) được tinh chế bằng cách chiết gel (Qiagen Gel Extraction Kit; Cat. No. 28706). Các sản phẩm PCR được rửa giải trong 30 µl.

Bảng 4. Các đoạn mồi để khuếch đại gen chuỗi nặng IgG		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
pCal30 VH1a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTKCAGCTGG TGCAG	42

pCal30 VH1b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTCCAGCTTG TGCAG	43
pCal30 VH1c	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCASAGGTCCAGCTGG TACAG	44
pCal30 VH1d	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACARATGCAGCTGG TGCAG	45
pCal30 VH2a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGATCACCTTGA AGGAG	46
pCal30 VH3a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGG TGGAG	47
pCal30 VH4a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGSTGCAGCTGC AGGAG	48
pCal30 VH4b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTGCAGCTAC AGCAG	49
pCal30 VH5a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGG TGCAG	50
pCal30 VH6	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTACAGCTGC AGCAG	51
pCal30 VH7	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTSCAGCTGG TGCAA	52
Hỗn hợp mồi ngược Pool		SEQ ID NO
VHII-g1-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCACAAGATTTGGGCTCA ACTTTC	53
VHII-g2-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCTTTGCGCTCAACTGTCT TGTCC	54
VHII-g3-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCTTTGAGCTCAACTCTCT TGTCC	55
VHII-g4-Rev	TGCGGCCGGCCTGGCCGACCATATTTGGACTCAACTC TCTTG	56

Bảng 5. Các đoạn mồi để khuếch đại gen chuỗi nhẹ kapa		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
VK1a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGATGACCCAG	57
VK1b	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGTTGACCCAG	58
VK1c	AAggcccagccggccatggccgccggtGCCATCCGGTTGACCCAG	59
VK2a	AAggcccagccggccatggccgccggtGATATTGTGATGACYCAG	60
VK3a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACGCAG	61

VK3b	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACACAG	62
VK3c	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATAGTGATGACGCAG	63
VK4a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCGTGATGACCCAG	64
VK5a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAACGACACTCACGCAG	65
VK6a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGCTGACTCAG	66
VK6b	AAggcccagccggccatggccgccggtGATGTTGTGATGACACAG	67
Mồi ngược		SEQ ID NO
pCALCK (G) L	CTCCTTATTAATTAATTAGCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	68

Bảng 6. Các đoạn mồi để khuếch đại gen chuỗi nhẹ lambđa		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
VL1-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGTCTGTGCTGACKCAGCC	69
VL2-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGTCTGCCCTGACTCAGCC	70
VL3A-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCCTATGAGCTGACWCAGCY	71
VL3B-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCTTCTGAGCTGACTCAGGAC	72
VL3C-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTTCCTATGWGCTGACTCAGCC	73
VL4A-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCTGCCTGTGCTGACTCAGCCC	74
VL4B-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGCYTGTGCTGACTCAATCR	75
VL5/9-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGSCTGTGCTGACTCAGCCR	76
VL6-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTAATTTTATGCTGACTCAGCCC	77
VL7/8-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGRCTGTGGTGACTCAGGAG	78
VL10-F	AAGGCCCAGCCGGCCATGGCCGCCGGTGTTCAGGCAGGGCTGACTCAGCCA	79
Mồi ngược		SEQ ID NO
pCALCL (T)-R	CTCCTTATTAATTAATTATGAGCATTCTGYAKGGGCCMAYTGTC	80

Bước III. PCR chồng lấn

Trong bước III, các đoạn ADN chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được tạo ra trong bước II là 1) liên kết trong phản ứng trùng lặp với cầu nối Fab (xem Bảng 7, dưới đây) mà

gắn với đầu 3' của chuỗi nhẹ và đầu 5' của chuỗi nặng và 2) được khuếch đại với Sfi các đoạn mồi xuôi và đoạn mồi ngược (xem Bảng 7, dưới đây), nhờ đó cho phép khuếch đại mảnh kháng thể 1200 cặp bazơ (bp) chứa chuỗi nhẹ-liên kết-chuỗi nặng.

Cầu nối Fab kapa được khuếch đại từ 2g vectơ 12/pCAL (SEQ ID NO:81). Các điều kiện phản ứng PCR để tạo thành cầu nối Fab là như sau:

Cầu nối kapa Fab

Chất phản ứng	ml
H_2O	19,75
10X chất đệm	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
2g12/vectơ pCAL (10 ng)	1
FabLinker-Fwd (20 µM)	0,25
FabLinker-Rev (20 µM)	0,25
Pfx50	0,5
Tổng	25

Cầu nối Fab lambđa được khuếch đại từ 28d11/vectơ pCAL (SEQ ID NO:1638). Các điều kiện phản ứng PCR để tạo thành cầu nối Fab lambđa là như sau:

Cầu nối kapa Fab

Chất phản ứng	ml
H_2O	**13,5**
10X chất đệm	2,5
10X trình tự tăng cường	5
dNTP (10 mM mỗi lần)	1,5
28d11/vectơ pCAL (10 ng)	1
FabLinkerCλ-Fwd (20 µM)	0,5
FabLinker-Rev IT* (20 µM)	0,5
Pfx50	0,5
Tổng	25

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR để tạo thành phần tử cầu nối Fab là như sau:

1) 94°C trong 2 phút

2) 30 chu kỳ của:

94°C trong 15 giây; 54°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

3) 68°C trong 3 phút

4) 4°C duy trì

Phản ứng PCR được thực hiện trên 1% agaroza gel và liên kết 120 bp là gel được chiết theo quy trình Qiagen Gel Extraction. 2 µl liên kết đã tinh chế được sử dụng cho mỗi phản ứng trùng lặp.

Các điều kiện phản ứng PCR cho trùng lặp là như sau (các đoạn mồi Sfi F/R được thêm vào Phản ứng PCR sau15 chu kỳ đầu tiên):

PCR III: Chồng lấn

Chất phản ứng	ml
H_2O	24,5
10X chất đệm	5
10X trình tự tăng cường	5
dNTP (10 mM mỗi lần)	1,5
Sản phẩm chuỗi nhẹ	5
Sản phẩm chuỗi nặng	5
Cầu nối	2
Các đoạn mồi Sfi F/R (20 µM)	1
Pfx50	1
Tổng	50

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR là như sau:

1) 94°C trong 2 phút

2) 15 chu kỳ của:

94°C trong 15 giây; 68°C trong 1 phút;

Bổ sung Sfi F/R các đoạn mồi (1 µL), then:

3) 94°C trong 2 phút

4) 30 chu kỳ của:

94°C trong 15 giây; 60°C trong 20 giây; 68°C trong 2 phút

5) 68°C trong 3 phút

6) 4°C duy trì

Sau khi khuếch đại, 10 µl trong tổng 50 µl sản phẩm phản ứng trùng lặp PCR

chuỗi nhẹ -liên kết-chuỗi nặng được tách ra trên 1% agaroza gel để xác định kích thước và 40 µl sản phẩm PCR còn lại được tinh chế bằng Qiagen PCR Purification Kit (Qiagen; Cat. No. 28106) thành tổng thể tích 30 µl. Một cách ngắn gọn, 5 lần thể tích Phản ứng PCR của chất đệm PBI được thêm vào sản phẩm PCR. Hỗn hợp được liên kết vào cột QIA Spin và rửa hai lần với PE chất đệm. Mẫu được rửa giải trong 30 µl và spuntrong 1,5 phút ở tốc độ trên để rửa giải tất cả 30 µl. Khoảng 1 µg sản phẩm trùng lặp là hiệu suất điển hình cho mỗi 50 µl phản ứng trùng lặp.

Bảng 7. Bước III Oligonucleotit		
Oligonucleotit		SEQ ID NO
FabLinkerCK-Fwd	GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTAATTAATTAATAAGGAG	82
FabLinker-Rev	TGCGGCCGCCTGCGCTACGGTAGCAAAGCCAGCCAGTGCCAC	83
FabLinkerCở-Fwd	GACARTKGCCCMTRCAGAATGCTCATAATTAATTAATAAGGAGGATATAATTATGAAAAAG	1639
FabLinker-Rev-IT*	TGCGGCCGCCTACGCTACGGTAGCAAAGCCAGCCAGTGCCAC	1640
Sfi xuôi	TCGCggcccagccggccatggc	84
Sfi ngược	TGCGGCCGGCCTGGCCGA	85

Bước IV. Phân cắt với Sfi và tách dòng vào vectơ biểu hiện pCAL hoặc vectơ biểu hiện pCAL IT*

Sau phản ứng trùng lặp PCR và tinh chế sản phẩm PCR, sản phẩm phản ứng được phân cắt với SfiI. Thêm vào 30 µl nước giải hấp (xem trên đây), các thành phần sau đây để phân cắt:

4 µl	chất đệm phản ứng 2 (New England Biolabs)
0,4 µl	BSA
1,6 µl	SfiI enzym (New England Biolabs)
4 µl	H_2O
40µl	Tổng thể tích

Phản ứng được ủ trong 1 giờ ở 37 °C. Sau khi phân cắt, sản phẩm trùng lặp đã phân cắt được điện di trên 1% agaroza gel và bản tương ứng với kháng thể (~1,45 kB)

được tinh chế bằng cách chiết gel (Qiagen Gel Extraction Purification Kit Cat. No. 28706). Một cách ngắn gọn, lát gel được phân huỷ với 500 µl của chất đệm QC (Qiagen). 150 µl isopropanol được thêm vào để phân cắt và mẫu được đưa vào Cột QiaSpin. Cột được rửa hai lần với chất đệm PE (Qiagen) và mẫu được rửa giải trong 30 µl of EB chất đệm (Qiagen). Khoảng 15 ng/µl mẫu đã phân cắt được thu hồi khoảng từ 1 µg sản phẩm trùng lặp PCR

Cuối cùng, sản phẩm trùng lặp đã phân cắt được ghép vào vectơ biểu hiện vi khuẩn pCAL (SEQ ID NO:86) hoặc vectơ biểu hiện vi khuẩn pCAL IT* (SEQ ID NO:1641). Các điều kiện phản ứng ghép nối là như sau:

25 ng	SfiI vectơ pCAL hoặc pCAL IT* đã phân cắt
25 ng	sản phẩm trùng lặp đã phân cắt
1 µl	T4 Ligaza (NEB Cat. No. MC202L, 400.000 đơn vị/ml)

được điều chỉnh tới 20 µl tổng thể tích với H_2O

Mẫu được ghép trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 1 µl sản phẩm nối được pha loãng trong 4 µl H_2O trước khi biến nạp.

Bước V. Biến nạp vào *E. coli*

Sau khi nối, sản phẩm nối được biến nạp thành các tế bào DH5ỏ Max Efficiency (Invitrogen; Cat No. 18258; Genoloại: F- φ80*lac*ZΔM15 Δ(*lac*ZYA-*arg*F) U169 *rec*A1 *end*A1 *hsd*R17 (rk-, mk+) *pho*A *sup*E44 ở- *thi*-1 *gyr*A96 *rel*A1). Một cách ngắn gọn, 1 µl sản phẩm nối (pha loãng 1/5) được thêm vào 50 µl DH5α và được ủ trên nước đá trong 30 phút. Biến nạp được tiến hành bằng sốc nhiệt ở 42 °C trong 45 giây sau đó là 2 phút trên đá. 0,9mL SOC môi trường được thêm vào và các tế bào được phép thu hồi ở 37 °C trong 1 giờ có lắc. Các tế bào được đặt trên các đĩa LB được bổ sung carbenicillin (100 µg/mL) và 20 mM glucoza. Các đĩa này được ủ qua đêm ở 37 °C.

Bước VI. Chọn lọc khuẩn lạc riêng lẻ.

Với mỗi kháng thể khuếch đại, tổng số 88 khuẩn tạc riêng lẻ được chọn và được phát triển trong 1mL Super Broth (SB) được bổ sung 1 carbenicillin (100 µg/mL) trong đĩa 96 giếng trong 2 giờ ở 37°C. Đĩa con được tạo ra bằng cách chuyển 500 µl mỗi giống cấy vào đĩa vi khuẩn loại 96 giếng khác với 500 µl SB được bổ sung 40 mM glucoza (20 mM cuối cùng) và 100 ug/ml carbenicillin. Đĩa gốc hoặc đĩa mẹ được

cấp 500 µl SB được bổ sung 100ug/ml carbenicillin. Đĩa gốc được phát triển ở 30°C qua đêm và đĩa con (chứa glucoza) được phát triển ở 37 °C qua đêm. Tế bào chất rửa giải từ các giống cấy đĩa 30°C được sử dụng cho ELISA vi khuẩn (xem Ví dụ 4 dưới đây) và đĩa 37°C được sử dụng cho mini-prep DNA Preparation (Qiagen).

Tổng kết

Năm giếng được xác định là thành công được khuếch đại sử dụng các đoạn mồi chuỗi nhẹ kapa và được tách dòng vào vectơ biểu hiện pCAL.

Ví dụ 3. Phân lập Kháng thể Fab Kháng RSV bằng cách chọn lọc tế bào đơn

Trong Ví dụ này, kháng thể kháng RSV được phân lập từ các tế bào dương tính CD19/CD27/IgG. Các tế bào dương tính CD19/CD27/IgG thu được bằng cách 1) phân lập Tế bào B; và 2) chọn lọc tế bào đơn FACS. Các tế bào đã chọn sau đó được sử dụng cho phân lập ARN mà được sử dụng làm mẫu cho sản xuất *in vitro* kháng thể Fab.

Phân lập tế bào B

Tế bào B được phân lập từ PBMCs (được thu hoạch từ vật cho không định danh từ ngân hàng máu) sử dụng kit phân lập tế bào B (Miltenyi Biotec, Cat. No. 130-091-151). Kit được sử dụng để phân lập tế bào B có độ tinh khiết cao bằng cách ghi nhãn từ tính và làm kiệt các tế bào biểu hiện CD2, CD14, CD16, CD36, CD43, và CD235a (tế bào B được hoạt hóa, các tế bào huyết tương và các tế bào $CD5^+$ B-1a) và không phải tế bào B (ví dụ tế bào T, các tế bào NK, các tế bào dendritic, đại thực bào, hạt bào, và các tế bào erythroit). Theo quy trình của nhà sản xuất, những tế bào không phải là tế bào B được ghi nhãn từ tính gián tiếp bằng cách sử dụng hỗn hợp của kháng thể đơn dòng đã tiếp hợp biotin làm chất phản ứng ghi nhãn chính (hỗn hợp Biotin-kháng thể) và kháng thể đơn dòng kháng biotin đã tiếp hợp với các vi hạt làm chất phản ứng ghi nhãn bậc hai (các vi hạt khángBiotin). Các tế bào không phải tế bào B sau đó được loại ra khỏi tế bào B tinh khiết bằng cách tách từ tính.

Một cách ngắn gọn, các PMBC được làm đông lạnh, thu được từ phân tách Ficoll, được làm tan, rửa hai lần và được đếm. Các tế bào sau đó được ly tâm ở 300 g trong 10 phút, và phần dịch nổi được hút ra. Viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 40 µl MACS chất đệm (cho mỗi 10^7 các tế bào) và 10 µl Biotin-kháng thể Cocktail (cho mỗi 10^7 các tế bào) được thêm vào. Sau khi trộn kỹ, các tế bào được ủ ở

4 °C trong 10 phút. Sau khi ủ, 30 µl chất đệm (cho mỗi 10^7 tế bào) và 20 µl vi hạt KhángBiotin (cho mỗi 10^7 tế bào) được thêm vào. Sau khi trộn kỹ, các tế bào được ủ ở 4 °C trong 15 phút. Các tế bào sau đó được rửa bằng cách bổ sung 1-2mL chất đệm (cho mỗi 10^7 tế bào) sau đó là ly tâm ở 300 g trong 10 phút và phần dịch nổi được hút ra. Đến 10^8 tế bào sau đó được tái tạo huyền phù trong 500 µl chất đệm.

Việc tách từ tính được tiến hành bằng cách đặt cột LS (bao gồm các cầu sắt từ được phủ bằng chất bao nhựa để cho phép tách nhanh và nhẹ nhàng các tế bào) trong bộ phận tách từ trường MACS. Cột LS được rửa bằng 3mL chất đệm và tế bào hỗn dịch được đưa vào phần trên của cột. Tế bào B chưa ghi nhãn được thu gom khi chúng đi qua cột sau khi bổ sung 3 x 3mL chất đệm.

Chọn lọc tế bào đơn

Trong Ví dụ này, tế bào B được phân lập được chọn bằng cách kháng nguyên tính đặc hiệu sử dụng FACSAria Flow Cytometer (BD Biosciences). Các tế bào được chọn là CD19/CD27/IgG dương tính. RSV-F kháng nguyên được ghi nhãn với Alexa Fluor 647 theo chỉ dẫn của nhà sản xuất Molecule Probe, A-20186).

Một cách ngắn gọn, tế bào B được phân lập được chia thành các lượng nhỏ 16 ống riêng biệt. Mười bốn ống nhận $1x10^5$ tế bào và được dùng để xác định sự sắp xếp photomultiplier và các thông số sắp xếp chọn trên FACSAria. $1,8x10^6$ tế bào còn lại được ghi nhãn với Alexa Fluor 647/RSV-F ở hàm lượng cuối cùng là 20 nM. Protein đã ghi nhãn được thêm vào mẫu 15 phút trước khi kháng thể bổ sung. Các kháng thể CD19 và CD27 được sử dụng khi pha loãng 1:20 còn kháng thể IgG được sử dụng được pha loãng 1:50. Sau khi bổ sung protein F Alexa Fluor 647/RSV và kháng thể, ống được ủ trên nước đá trong 30 phút và sau đó rửa hai lần. Việc chọn tế bào đơn được tiến hành sử dụng FACSAria Flow Cytometer (BD Biosciences). Các nhãn bao gồm PE-Cy5 (CD19 kháng người), PE-Cy7 (CD27 kháng người), PE (IgG Fcg kháng người ở dê), Pacific Blue (CD3 kháng người ở chuột nhắt), FITC (IgD kháng người ở chuột nhắt, IgM kháng người ở chuột nhắt, IgA kháng người ở chuột nhắt và CD14kháng người ở chuột nhắt), propidium iođua và Alexa Fluor 647 (được ghi nhãn protein F RSV).

Việc chọn tế bào được tiến hành bằng cách trước tiên loại bỏ các tế bào chết sau đó là loại bỏ tế bào dương tính CD3. Các tế bào dương tính CD19 và CD27 Cũng

được xác định nhận diện và trong số này, các tế bào được cho biểu hiện IgG Fcó. Các tế bào biểu hiện IgD, IgM và IgA được loại ra khỏi tế bào còn lại. Cuối cùng, các tế bào dương tính CD19/CD27/IgG Fc được chọn lọc liên kết F RSV và mỗi tế bào B dương tính được đặt vào giếng riêng của một đĩa 96 giếng khác chứa 2 µl cADN chất đệm phản ứng (chất đệm Superscript III 10X, Invitrogen; Cat No. 19090-051), 0,5 µl ARNseOUT và 7,5 µl vô trùng nước. Các đĩa được bảo quản ở -80 °C cho đến khi xử lý tiếp.

Tổng hợp sợi thứ nhất cADN

Sau khi chọn lọc, cADN được tạo ra riêng biệt trong mỗi giếng theo quy trình Cách Tổng hợp Sợi thứ nhất Invitrogen. Một cách ngắn gọn, 0,5 µl 10% NP-40, 1 µl đoạn mồi oligo dT và 1 µl dNTPs được thêm vào mỗi giếng và đĩa này được ủ ở 65 °C trong 5 phút sau đó là ủ trên nước đá trong 1 phút. Sau đó, 2 µl DTT, 4 µl $MgCl_2$ và 1 µl SuperScript III RT được thêm vào và phản ứng hỗn hợp được ủ ở 50 °C trong 1 giờ sau đó là ủ ở 85 °C trong 5 phút. cADN được sử dụng ngay lập tức hoặc được làm đông lạnh ở -80 °C để bảo quản.

Khuếch đại chuỗi nặng và chuỗi nhẹ kapa IgG

Các chuỗi nặng IgG và chuỗi nhẹ kapa sau đó được tạo ra bởi bốn bước PCR nối tiếp nhau.

Bước 1. Khuếch đại

Trong bước I, 2,5 µl cADN được tạo ra bởi Cách Tổng hợp Sợi thứ nhất (xem trên đây) được sử dụng làm mẫu để khuếch đại riêng rẽ chuỗi nhẹ kapa và chuỗi nặng IgG bằng PCR. Trong bước này, bể chứa chứa các đoạn mồi bước I được sử dụng (xem Bảng 8 và 9 dưới đây). Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR bước I

H_2O	16
10X chất đệm	2,5
10X đệm tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
cADN	2,5
Hỗn hợp từ bước I (20 µM mỗi lần)	0,25
Mồi ngược (20 µM)	0,25
Pfx50	0,25

Tổng	25µL

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR là như sau:

1) 94 ˚C trong 2:00
2) 10 chu kỳ của:
94 ˚Ctrong 0:15; 62 ˚C trong 0:20 (TOUCHDOWN); 68 ˚C trong 1:00
3) 40 chu kỳ của:
94 ˚Ctrong 0:15; 52 ˚Ctrong 0:20; 68 ˚Ctrong 1:00
4) 68 ˚C trong 3:00
5) 4 ˚C duy trì

Hỗn hợp phản ứng được sử dụng làm mẫu ADN cho Bước II (xem dưới đây) không cần tinh chế tiếp.

Bảng 8. Các đoạn mồi Bước I để khuếch đại chuỗi nhẹ kapa		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
5′ LVκ1/2	ATGAGGSTCCCYGCTCAGCTGCTGG	87
5′ LVκ3	CTCTTCCTCCTGCTACTCTGGCTCCCAG	88
5′ LVκ4	ATTTCTCTGTTGCTCTGGATCTCTG	89
Mồi ngược		SEQ ID NO
VK-Rev	GCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	90

Bảng 9. Các đoạn mồi Bước I để khuếch đại chuỗi nặng IgG		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
5′ L-VH1	ACAGGTGCCCACTCCCAGGTGCAG	91
5′ L-VH3	AAGGTGTCCAGTGTGARGTGCAG	92
5′ L-VH4/6	CCCAGATGGGTCCTGTCCCAGGTGCAG	93
5′ L-VH5	CAAGGAGTCTGTTCCGAGGTGCAG	94
Mồi ngược		SEQ ID NO
3′ CγCH1	GGAAGGTGTGCACGCCGCTGGTC	95

Bước II. Khuếch đại

Trong bước II, hỗn hợp phản ứng từ bước I được sử dụng làm mẫu cho phản ứng PCR thứ hai với bể chứa chứa các đoạn mồi xuôi và đoạn mồi ngược lần lượt cho chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng. Các phản ứng này được khuếch đại ADN từ vùng khung 1 của mỗi vòng. Các đoạn mồi xuôi chuỗi nhẹ (xem Bảng 10) được thiết kế để đưa vào vị trí giới hạn SfiI (SEQ ID NO:41). Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR II: Chuỗi nhẹ

H_2O	15,75
10X chất đệm	2,5
10X đệm tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
Sản phẩm bước I	2,5
Hỗn hợp mồi Vκ (9,1 μM)	0,5
pCALCK(G)L (20 μM)	0,25
Pfx50	0,25
Tổng	25μL

Các đoạn mồi xuôi chuỗi nặng (xem Bảng 11) được thiết kế để đưa vào vị trí giới hạn SalI (SEQ ID NO:96). Các điều kiện phản ứng là như sau:

PCR II: Chuỗi nặng

H_2O	14,25
10X chất đệm	2,5
10X đệm tăng cường	2,5
dNTP (10 mM mỗi lần)	0,75
Sản phẩm bước I	2,5
Hỗn hợp mồi pCAL24VH-F (2 μM)	2
Hỗn hợp SalI JH-Rev (20 μM)	0,25
Pfx50	0,25
Tổng	25μL

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR là như sau:

1) 94°C trong 2 phút

2) 50 chu kỳ:

94°C trong 15 giây; 54°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

3) 68°C trong 3 phút

4) 4°C duy trì

Sau khi khuếch đại, sản phẩm phản ứng PCR được tách trên 1% agaroza gel và bản tương ứng với chuỗi nặng (400 bp) và chuỗi nhẹ (650 bp) được tinh chế bằng cách chiết gel (Qiagen).

Bảng 10. Các đoạn mồi để khuếch đại chuỗi nhẹ kapa		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
VK1a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGATGACCCAG	57
VK1b	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCCAGTTGACCCAG	58
VK1c	AAggcccagccggccatggccgccggtGCCATCCGGTTGACCCAG	59
VK2a	AAggcccagccggccatggccgccggtGATATTGTGATGACYCAG	60
VK3a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACGCAG	61
VK3b	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGTTGACACAG	62
VK3c	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATAGTGATGACGCAG	63
VK4a	AAggcccagccggccatggccgccggtGACATCGTGATGACCCAG	64
VK5a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAACGACACTCACGCAG	65
VK6a	AAggcccagccggccatggccgccggtGAAATTGTGCTGACTCAG	66
VK6b	AAggcccagccggccatggccgccggtGATGTTGTGATGACACAG	67
Mồi ngược		SEQ ID NO
pCALCK (G) L	CTCCTTATTAATTAATTAGCACTCTCCCCTGTTGAAGCTCTTTG	68

Bảng 11. Các đoạn mồi để khuếch đại chuỗi nặng IgG		
Hỗn hợp mồi xuôi		SEQ ID NO
pCal30 VH1a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTKCAGCTGGTGCAG	42
pCal30 VH1b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTCCAGCTTGTGCAG	43
pCal30 VH1c	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCASAGGTCCAGCTGGTACAG	44
pCal30 VH1d	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACARATGCAGCTGGTGCAG	45
pCal30 VH2a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGATCACCTTGAAGGAG	46
pCal30 VH3a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGGTGGAG	47
pCal30 VH4a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGSTGCAGCTGCAGGAG	48
pCal30 VH4b	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTGCAGCTACAGCAG	49

pCal30 VH5a	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCAGARGTGCAGCTGG TGCAG	50
pCal30 VH6	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTACAGCTGC AGCAG	51
pCal30 VH7	ggctttgctaccgtagcgCAGGCGGCCGCACAGGTSCAGCTGG TGCAA	52
Hỗn hợp mồi ngược		SEQ ID NO
3′ SalIJH 1/2/4/5	TGCGAAGTCGACGCTGAGGAGACGGTGACCAG	97
3′ SalIJH3	TGCGAAGTCGACGCTGAAGAGACGGTGACCATTG	98
3′ SalIJH6	TGCGAAGTCGACGCTGAGGAGACGGTGACCGTG	99

Bước III. PCR chồng lấn

Trong bước III, chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ADN các đoạn được tạo ra trong bước II được: 1) liên kết trong phản ứng trùng lặp với cầu nối Fab (xem Bảng 12, dưới đây) mà gắn với đầu 3' của chuỗi nhẹ và đầu 5' của chuỗi nặng và 2) được khuếch đại với đoạn mồi xuôi Sfi (xem Bảng 12, dưới đây) mà gắn với đầu 5' của chuỗi nhẹ và các đoạn mồi ngược JH (xem Bảng 11, trên đây) mà gắn với đầu 3' của chuỗi nặng, nhờ đó cho phép khuếch đại của mảnh kháng thể 1200 cặp bazơ (bp) chứa chuỗi nhẹ -liên kết-chuỗi nặng. Các điều kiện phản ứng là như sau (liên kết được tạo ra như được nêu trong Ví dụ 2 trên đây):

H_2O	24,5
10X chất đệm	5
10X đệm tăng cường	5
dNTP (10 mM mỗi lần)	1,5
Chuỗi nhẹ	5
Chuỗi nặng	5
Cầu nối	2
Mồi Sfi F/JH-R (20 µM)	1
Pfx50	1
Tổng	50µL

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR là như sau:

Chồng lấn với cầu nối

1) 94°C trong 2 phút

2) 15 chu kỳ:

94°C trong 15 giây; 68°C trong 1 phút

Bổ sung các đoạn mồi

3) 94°C trong 2 phút

4) 30 chu kỳ:

94°C trong 15 giây; 60°C trong 20 giây; 68°C trong 1 phút

5) 68°C trong 3 phút

6) 4°C duy trì

Sau khi khuếch đại, sản phẩm phản ứng PCR chuỗi nhẹ -liên kết-chuỗi nặng được tách ra trên 1% agaroza gel và được tinh chế bằng cách chiết gel (Qiagen).

Bước IV. Đưa vào vùng C_H1

Sau khi trùng chồng lấn, được khuếch đại chuỗi nhẹ -liên kết-chuỗi nặng được phân huỷ với Sal I và được ghép vào vùng bảo toàn chuỗi nặng 1 đã phân cắt Sal1 (CHγ1 vùng) đưa vị trí giới hạn SfiI ở đầu 3' của vùng bảo toàn chuỗi nặng. Các điều kiện phản ứng ghép nối là như sau:

2 µl	Đệm phản ứng nối
2 µl	C_H1
5 µl	1,2 kB gel được tinh chế sản phẩm từ bước III
10 µl	Nước
1 µl	T4 Ligaza

Hỗn hợp phản ứng nối được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng.

Sau khi nối, Fab nguyên chiều dài được khuếch đại bằng PCR với các đoạn mồi xuôi và đoạn mồi ngược SfiI (xem Bảng 12, dưới đây) tạo thành các mảnh 1,45 kb. Các điều kiện phản ứng là như sau:

H_2O	31,5
10X chất đệm	5
10X đệm tăng cường	5
dNTP (10 mM mỗi lần)	1,5
Phức hợp phản ứng nối	5

Mồi Sfi F/R (20 µM)	1
Pfx50	1
Tổng	50µL

Các điều kiện chu kỳ nhiệt PCR như sau:

1) 94 °C trong 2 phút

2) 30 chu kỳ:

94 °C trong 15 giây; 60 °C trong 20 giây; 68 °C trong 1 phút

3) 68 °C trong 3 phút

4) 4 °C giữ

Sản phẩm phản ứng là mảnh 1,45 kB của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng được liên kết cùng với nhau trong vectơ đơn.

Bảng 12. Oligonucleotit Bước III và Bước IV

Oligonucleotit		SEQ ID NO
Cầu nối Fab	GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTAATTAATTAATAAG GAGGatataattatgaaaaagacagctatcgcgattgcaGTGGCACTGGCT GGCTTTGCTACCGTAGCGCAGGCGGCCGCA	100
Sfi xuôi	TCGCggcccagccggccatggc	84
Sfi ngược	TGCGGCCGGCCTGGCCGA	85
mảnh CH1	gtcgaccaaaggtccgtctgttttcccgctggctccgtcttctaaatctacctctggtggtac cgctgctctgggttgcctggttaaagactacttcccggaaccggttaccgtttcttggaactc tggtgctctgacctctggtgttcacaccttcccggctgttctgcagtcttctggtctgtactctc tgtcttctgttgttaccgttccgtcttcttctctgggtacccagacctacatctgcaacgttaac cacaaaccgtctaacaccaaagttgacaagaaagttgaaccgaaatcttgcctgcgatcg cggccaggccggccgcaccatcaccatcaccatggcgcatacccgtacgacgttccgg actacgcttctactagt	101

Bước V. Phân cắt bằng Sfi và tách dòng vào vectơ biểu hiện pCAL

Sau phản ứng PCR chồng lấn và tinh chế sản phẩm PCR, sản phẩm phản ứng được cắt bằng SfiI. To 30 µl nước giải hấp (xem trên đây), sau khi được thêm vào để phân cắt:

4 µl	Chất đệm phản ứng 2 (New England Biolabs)
0,4 µl	BSA
1,6 µl	SfiI enzym (New England Biolabs)
4 µl	H_2O

40 µl	Tổng thể tích

Phản ứng được ủ trong 1 giờ ở 37 °C. Sau khi phân cắt, sản phẩm trùng lặp đã phân cắt được tách ra trên 1% agaroza gel và bản tương ứng với kháng thể (~1,45 kB) được tinh chế bằng cách chiết gel (Qiagen Gel Extraction Purification Kit Cat. No. 28706). Một cách ngắn gọn, lát gel được phân huỷ với 500 µl của chất đệm QC (Qiagen). 150 µl isopropanol được thêm vào để phân cắt và mẫu được đưa vào Cột QiaSpin. Cột được rửa hai lần với chất đệm PE (Qiagen) và mẫu được rửa giải trong 30 µl EB chất đệm (Qiagen). Khoảng 15 ng/µl mẫu đã phân cắt được thu hồi khoảng từ 1 µg PCR sản phẩm trùng lặp

Cuối cùng, sản phẩm trùng lặp đã phân cắt được ghép vào vectơ biểu hiện pCAL vi khuẩn (SEQ ID NO:86). Các điều kiện phản ứng ghép nối là như sau:

25 ng vectơ pCAL đã phân cắt SfiI

25 ng sản phẩm trùng lặp đã phân cắt

1 µl T4 Ligaza (NEB Cat.No. MC202L, 400,000 đơn vị/ml)

20 µl tổng thể tích

Mẫu được ghép trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 1 µl sản phẩm nối được pha loãng trong 4 µl H_2O trước khi tiến hành biến nạp.

Bước VI. Biến nạp vào *E. coli*

Sau khi nối, sản phẩm nối được biến nạp vào tế bào DH5α Max Efficiency (Invitrogen; Cat No. 18258; Genoloại: F- φ80*lac*ZΔM15 Δ(*lac*ZYA-*arg*F) U169 *rec*A1 *end*A1 *hsd*R17 (rk-, mk+) *pho*A *sup*E44 λ- *thi*-1 *gyr*A96 *rel*A1). Một cách ngắn gọn, 1 µl sản phẩm cầu nối (1/5 pha loãng) được thêm vào 50 µl DH5α và được ủ trên nước đá trong 30 phút. Biến nạp được tiến hành bằng sốc nhiệt ở 42 °C trong 45 giây sau đó là 2 phút trên nước đá. 0,9mL SOC môi trường được thêm vào và các tế bào được phép thu hồi ở 37 °C trong 1 giờ trong điều kiện lắc. Các tế bào được đặt trên các đĩa LB được bổ sung carbenicillin (100 àg/mL) và 20 mM glucoza. Các đĩa này được ủ qua đêm ở 37 °C.

Bước VII. Chọn lọc khuẩn lạc riêng lẻ.

Tổng số 88 khuẩn lạc riêng lẻ được chọn và được phát triển trong 1mL Super Broth (SB) được bổ sung 1 carbenicillin (100 àg/mL) trong đĩa 96 giếng trong 2 giờ ở 37 °C. Đĩa con được tạo ra bằng cách chuyển 500 µl mỗi giống cấy vào dĩa vi khuẩn

loại 96 giếng khác với 500 µl SB được bổ sung 40 mM glucoza (20 mM cuối cùng) và 100 àg/ml carbenicillin. Đĩa gốc hoặc đĩa mẹ được cấp 500 µl SB được bổ sung 100ug/ml carbenicillin. Đĩa gốc được phát triển ở 30 °C qua đêm và đĩa con (chứa glucoza) được phát triển ở 37 °C qua đêm. Tế bào chất rửa giải từ các giống cấy đĩa 30 °C được sử dụng cho ELISA vi khuẩn (xem Ví dụ 4 dưới đây) và các giống cấy đĩa 37 °C được sử dụng cho mini-prep DNA Preparation (Qiagen).

Ví dụ 4. Kháng thể liên kết với protein F RSV

Trong ví dụ này, kháng thể Fab được tạo ra trong Ví dụ 2 và 3 được kiểm tra khả năng liên kết của chúng với chất rửa giải F1 RSV đã được tinh chế bằng ELISA. Một cách ngắn gọn, 50 µl chất rửa giải tế bào vi khuẩn được pha loãng 1 thể tích thành 3 thể tích tổng với PBS/3% BSA/0,01% Tween20 được thêm vào đĩa ELISA 96 giếng trước đó đã được phủ chất rửa giải F1 RSV (xem Ví dụ 1, trên đây). Đĩa này được ủ ở 37 °C trong 2 giờ, hoặc theo cách khác ở 4 °C qua đêm, sau đó là rửa 4 lần với chất đệm rửa (PBS/0,05% Tween20). 50 µl kháng thể IgG F(ab)-HRP kháng người ở dê (Jackson Labs Cat. No. 109-036-097) được pha loãng 1:1000 trong PBS/3% BSA/0,01% Tween20 được thêm vào và đĩa này được ủ ở 37 °C trong 1 giờ. Sau khi rửa 6 lần với chất đệm rửa, 50 µl 1:1 theo thể tích dung dịch TMB:peroxit (Pierce, Cat No. 34021) được thêm vào và cho phát triển trong 7 phút. Phản ứng được dừng ngay lập tức bằng cách bổ sung 50 µl 2N H_2SO_4 và hấp thụ ở 450 nm được đo sử dụng bộ phận đọc đĩa ELISA. Liên kết dương tính được thể hiện by OD_{450} lớn hơn 0,5 (0,5-0,9 là liên kết trung bình, >1 là liên kết mạnh) và đáp ứng mà là 3 lần lớn hơn mức cơ sở.

Ngoài ra để liên kết với chất rửa giải F1 RSV, một vài kháng nguyên đối chứng dương tính và âm tính Cũng được sử dụng. Huyết tương từ vốn của các vật cho Blood Bank (được thu gom và được làm đông lạnh sau khi phân tách Ficoll Hypaque, được pha loãng 1:1000) được sử dụng làm đối chứng dương cho liên kết chất rửa giải F1 RSV. Khi đối chứng dương xác định rằng mỗi chất rửa giải tế bào vi khuẩn chứa Fab nguyên vẹn, kháng thể kháng F(ab)2 ở người của dê Affinipure (1 µg/ml Jackson Immunoresearch Cat. No. 109-006-097) được sử dụng để phủ đĩa ELISA 96 giếng để bắt giữ Fab nguyên vẹn. Kháng thể này chỉ liên kết với F(ab) một phần của kháng thể IgG. Biểu hiện của Fab sau đó được phát hiện bằng cách sử dụng kháng HA cho mỗi oxidaza (Roche, Cat. # 12013819001; vi khuẩn được biểu hiện Fab có HA-tag). Actin (1 àg/ml, Sigma Cat. No. A3653) được sử dụng làm đối chứng âm đối với cầu nối Fab

với any protein vàlàm đối chứng dương cho phản ứng ELISA sử dụng kháng thể kháng actin ở chuột nhắt (1,25 àg/ml, Sigma Cat. No. A3853) và kháng thể F(ab)-HRP kháng IgG chuột nhắt của dê (Santa Cruz Biotech Cat. No. SC3697). mAb khángRSV của chuột nhắt (dòng 2F7, dịch cổ trướng của chuột nhắt, Cat. No. ab43812, Abcam) Cũng được bao gồm làm đối chứng âm cho tính đặc hiệu của liên kết với protein F RSV vì kháng thể này được sử dụng để liên kết protein F RSV vào đĩa ELISA và như vậy có mặt trên các đĩa ELISA trong khi sàng lọc kháng thể kháng RSV của người.

A. Liên kết chất rửa giải tế bào đối với Fab được tạo ra được biến nạp từ EBV tế bào B (xem Ví dụ 2)

Tiến hành kiểm tra 88 chất rửa giải tế bào được tạo ra trong Ví dụ 2 trên đây bằng ELISA về khả năng của chúng 1) liên kết với kháng thể kháng Fab; và 2) liên kết chất rửa giải F1 RSV. ELISA đã khẳng định rằng 76 trong số 88 chất rửa giải tế bào là dương tính để sản xuất Fab còn 59 trong số 88 chất rửa giải tế bào liên kết chất rửa giải F RSV. Xác nhận ELISA cho thấy rằng 72 trong số 76 chất rửa giải tế bào là sản xuất Fab và 46 trong số 59 cho thấy kết quả dương tính ban đầu được tái xác nhận là chất kết dính với chất rửa giải F của RSV.

Ba trong số các chất kết dính dương được nhận diện bằng cách cách xác định trình tự ADN tương ứng ADN prep. Việc xác định trình tự cho thấy tất cả chúng có cùng trình tự, được xác định là Fab 58c5, mà có các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng sau đây:

Fab 58c5

Chuỗi nhẹ

EIVMTQSPSSLSASIGDRVTITCQASQDISTYLNWYQQKPGQAPRLLIYGASNL
ETGVPSRFTGSGYGTDFSVTISSLQPEDIATYYCQQYQYLPYTFAPGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSGNSQE
SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO:5)

Chuỗi nặng

QVQLVQSGPGLVKPSQTLALTCNVSGASINSDNYYWTWIRQRPGGGLEWIGHI
SYTGNTYYTPSLKSRLSMSLETSQSQFSLRLTSVTAADSAVYFCAACGAYVLIS
NCGWFDSWGQGTQVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO:1)

B. Liên kết chất rửa giải tế bào cho Fab được tạo ra từ việc chọn tế bào đơn (xem Ví dụ 3)

Các kết quả thể hiện rằng 64 trong số 88 chất rửa giải tế bào được tạo ra trong Ví dụ 3 liên kết protein F1 RSV.Hai mươi bốn chất kết dính dương được nhận diện bằng cách cách xác định trình tự ADN tương ứng ADN prep.

Một trong số chất kết dính dương xác định được là Fab sc5 mà có các chuỗi nhẹ và chuỗi nặng sau đây:

Fab sc5

Chuỗi nhẹ

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIKNYLNWYQQKPGKVPKLLIYAAST LQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYSCQQSYNNQLTFGGGTKVEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVADNLQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C (SEQ ID NO:13)

Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSGTLSLTCTVSGDSISGSNWWNWVRQPPGKGLEWIGEIY YRGTTNYKSSLKGRVTMSVDTSKNQFSLKLTSVTAADTAVYYCARGGRSTFG PDYYYYMDVWGRGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKKVEPKSC (SEQ ID NO:9)

Miền kháng thể và các vùng CDR của 58c5 và sc5 Fabs được phân lập được đưa ra trong bảng 13A-13B dưới đây.

Bảng 13A. Miền kháng thể và các vùng CDR của Fab phân lập được

Ab	Vòng VH	Miền VH	VH CDR1	VH CDR2	VH CDR3
58c5	SEQ ID NO:1	Axit amin 1-125 của SEQ ID NO:1	GASINSDNYYWT (SEQ ID NO:2)	HISYTGNTYYTPSLKS (SEQ ID NO:3)	CGAYVLISNCGWFDS (SEQ ID NO:4)
sc5	SEQ ID NO:9	Axit amin 1-125 của SEQ ID NO:9	GDSISGSNWWN (SEQ ID NO:10)	EIYYRGTTNYKSSLKG (SEQ ID NO:11)	GGRSTFGPDYYYYMDV (SEQ ID NO:12)
	Vòng VL	Miền VL	VL CDR1	VL CDR2	VL CDR3
58c5	SEQ ID NO:5	Axit amin 1-107 của SEQ ID NO:5	QASQDISTYLN (SEQ ID NO:6)	GASNLET (SEQ ID NO:7)	QQYQYLPYT (SEQ ID NO:8)
sc5	SEQ ID NO:13	Axit amin 1-107 của SEQ ID NO:13	RASQNIKNYLN (SEQ ID NO:14)	AASTLQS (SEQ ID NO:15)	QQSYNNQLT (SEQ ID NO:16)

Bảng 13B. Chuỗi nặng CDR1 (đánh số Kabat)			
Ab	VH CDR1	Ab	VH CDR1
58C5	SDNYYWT (SEQ ID NO:1627)	sc5	GSNWWN (SEQ ID NO:1628)

Ví dụ 5. Biểu hiện và tinh chế Fab phân lập được

Trong Ví dụ này, kháng thể Fab riêng lẻ mà được xác định để liên kết chất rửa giải F RSV bằng ELISA sử dụng chất rửa giải tế bào sau đó được biểu hiện và được tinh chế từ các tế bào vi khuẩn sử dụng sắc ký cột.

ADN mã hóa cho mỗi kháng thể Fab riêng lẻ được biến nạp vào tế bào Top10 (Invitrogen) để biểu hiện. Mỗi kháng thể Fab được phát triển trong 2 L SB ở 37 °C đến OD_{600} là 0,8. Protein biểu hiện đã được gây ra bởi bổ sung 1 mM IPTG và cho phép xảy ra qua đêm ở 30 °C. Sau khi biểu hiện, môi trường nuôi cấy vi khuẩn được ly tâm và viên kết tế bào được tái tạo huyền phù trong 10mL Dung dịch đệm muối phosphat (PBS) với chất ức chế proteaza (Complete Protease Inhibitor cocktail, Santa Cruz Biotech, Cat. # sc-29131). Lysozym (0,2 mg) được thêm vào để tái tạo huyền phù các tế bào và hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Các tế bào được phân giải bằng hai chu kỳ đông/tan. Một cách ngắn gọn, tái tạo huyền phù các tế bào vi khuẩn được làm bể đông lạnh trong etanol/đá khô sau đó là tan đông trong bể nước 37 °C nước. Mỗi lần được phân giải, vi khuẩn chất rửa giải được ly tâm ở 18000 vòng/phút và phần dịch nổi được lọc và được khử trùng cho qua màng 0,4 micron của thiết bị lọc.

Mỗi kháng thể Fab riêng lẻ sau đó được tinh chế bằng sắc ký ái lực cột. Một cách ngắn gọn, được lọc phần dịch nổi được cho đi chậm qua cột kháng Fab/Protein A cho phép protein Fab liên kết. Sau khi rửa bằng 50mL PBS, cầu nối kết Fab được rửa giải với 9ml 0,2 M glyxin, độ pH 2,2 và được thu gom trong ống lưu lượng chứa 1ml 2M Tris, nhờ đó trung hoà được rửa giải protein. Fab được rửa giải sau đó được thẩm tách bằng cách sử dụng băng thẩm tách 10K MWCO (Pierce) kháng 4 L PBS. Protein được cất giữ ở 4 °C qua đêm và sau đó được cô đến thể tích 1mL bằng cách sử dụng 10 kDa Amicon Ultra Thiết bị lọc (Millipore). Liên kết của mỗi kháng thể Fab được tinh chế với chất rửa giải F RSV (nguồn tái tổ hợp, Ví dụ 1A) và chất rửa giải HEp2 (nguồn nguyên gốc, Ví dụ 1B) sau đó được xác nhận lại bằng ELISA (xem Ví dụ 4 trên đây).

Ngoài ra, mỗi kháng thể Fab được tinh chế được thử nghiệm về khả năng làm trung hòa RSV bằng cách sử dụng thử nghiệm được bộc lộ trong Ví dụ 6.

Cầu nối Fab 58c5 và sc5 với chất rửa giải F RSV và protein F của RSV được tinh chế

Liên kết kháng thể 58C5 và sc5 với protein F RSV đã bị giữ từ các tế bào được chuyển nhiễm 293 (tái tổ hợp) hoặc protein F RSV được tinh chế từ RSV A2 nhiễm vào các tế bào Hep2 (nguyên gốc) đo được bằng ELISA. Các kết quả chỉ ra rằng Fab 58c5 và Fab sc5 liên kết với protein F RSV (tái tổ hợp) theo cách phụ thuộc liều lượng mà chỉ sc5 có thể nhận ra protein F được tinh chế (nguyên gốc) (xem Bảng 14-15 dưới đây).

Bảng 14. Cầu nối Fab sc5 và 58c5 với chất rửa giải F RSV (tái tổ hợp) được bắt giữ

Fab [µg/ml]	sc5	58c5
2	2,963	2,9165
0,4	2,827	2,9705
0,08	2,151	2,518
0,016	0,651	1,433
0,0032	0,3205	0,5905
0,00064	0,284	0,415
0,000128	0,337	0,3785
0,0000256	0,22	0,2485

Bảng 15. Cầu nối Fab sc5 và 58c5 với Protein RSV-F (nguyên gốc) được tinh chế

Fab [µg/ml]	sc5	58c5
2	2,623	0,417
0,4	2,704	0,2665
0,08	2,744	0,1505
0,016	2,66	0,098
0,0032	1,7685	0,0805
0,00064	0,6035	0,087
0,000128	0,2325	0,1065
0,0000256	0,1445	0,13

Ví dụ 6. Thử nghiệm trung hoà RSV

Trong Ví dụ này, kháng thể kháng RSV được phân tích khả năng liên kết của chúng với và làm trung hòa virut RSV trong dung dịch như được đánh giá bằng thử nghiệm khử mảng. Trong thử nghiệm này, virut RSV và kháng thể được ủ trước khi không có mặt tế bào đích. Hỗn hợp sau đó được thêm vào các tế bào và bệnh virut nhiễm khuẩn được đo bằng thử nghiệm khử mảng tiêu chuẩn được mô tả ở đây. Kháng thể kháng RSV được phân tích về khả năng của chúng để làm trung hòa một vài chủng virut RSV, bao gồm RSV A2 (ATCC Cat. No. VR-1540), RSV B-wash (ATCC Cat. No. VR-1580, chủng 18537), và RSV B-1 (ATCC Cat. No. 1400).

Các tế bào Vero (ATCC, cat no: CCL-81; Manassas, VA) được sử dụng cho tế bào chủ bệnh nhiễm khuẩn. Tế bào Vero được phát triển trong DMEM (HyClone, cat no: SH 30285,01) với 10% bào thai bò (FBS) (HyClone, cat no: SH30070,03), được bổ sung 1% L-Glutamin (HyClone, cat no: SH30034,01) và 1% Penixilin-Streptomyxin dung dịch (HyClone, cat no: SV30010). Tế bào Vero được duy trì trong tủ ấp 37°C với 5% CO_2 và trải qua hai lần hóa già mỗi tuần.

Vào ngày 1 của thử nghiệm, tế bào Vero được nuôi cấy trong đĩa nuôi cấy tế bào 24 giếng. Các tế bào được đặt ở tỷ trọng (khoảng $1x10^6$ tế bào vật cho mỗi giếng) mà cho phép sự tạo thành của các đơn lớp tế bào (>90% sự hợp lưu) vào ngày 2. Vào ngày 2, mỗi kháng thể được pha loãng theo dãy trong môi trường thiết yếu tối thiểu Eagle đơn giản (EMEM, ATCC, cat no: 30-2003) (hàm lượng kháng thể cuối cùng được thử nghiệm: 20 µg/ml, 4 µg/ml, 0,8 µg/ml, 0,16 µg/ml, 0,032 µg/ml, và 0,006 µg/ml). Virut RSV cũng được pha loãng trong EMEM đơn giản đến hàm lượng 2×10^3 pfu/ml (100 pfu/50 ul) và 110 µl virut RSV được pha loãng được thêm vào đến 110 µl mỗi dung dịch kháng thể được pha loãng và được trộn bằng pipet. Đối với mẫu virut đối chứng, 110 µl virut RSV được pha loãng được thêm vào đến 110 µl EMEM đơn giản. Hỗn hợp đối chứng kháng thể-virut hoặc virut được ủ ở 37 °C trong 2 giờ. Sau khi ủ, môi trường nuôi cấy được lắng gạn, từ các đĩa nuôi cấy tế bào 24 giếng chứa tế bào chủ Vero và 100 µl hỗn hợp đối chứng virut-kháng thể hoặc virut được ủ trước sau đó được chuyển tới mỗi giếng. Mỗi mẫu thử nghiệm và đối chứng được điều chế trong ba bản giống nhau. Các tế bào sau đó được ủ ở 37 °C trong một giờ có khuấy mỗi 15 phút.

Sau mỗi giai đoạn ủ, môi trường nuôi cấy chứa hỗn hợp đối chứng virut-kháng

thể hoặc virut được hút ra và 1 ml môi trường phủ được thêm vào mỗi giếng (môi trường phủ có chứa EMEM, 2% FBS, 1% L-glutamin, 0,75% metylxenluloza). Các đĩa nuôi cấy tế bào 24 giếng sau đó được ủ ở 37 °C (với 5% CO_2) trong khoảng 72 giờ. Các đĩa tế bào được cố định với 10% formalin trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, rửa 10 lần với ddH_2O và được phong bế với 5% sữa khô không béo (NFDM) trong PBS với 0,05% Tween 20) ở 37 °C trong một giờ.

Sau khi ủ, dung dịch phong bế được lắng gạn, và 200 µl chuột nhắt kháng thể kháng RSV (ab10018, Abcam, 1:1000 pha loãng trong 5% NFDM) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa này được ủ ở 37 °C trong 2 giờ, rửa 10 lần với ddH_20 và 200 µl IgG liên hợp HRP ở chuột nhắt kháng dê (Pierce, Cat. No. 31432, 1:1000 pha loãng trong 5% NFDM) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa này được ủ ở 37 °C trong 2 giờ. Các đĩa này được rửa 10 lần với ddH_2O và 200 µl TrueBlue™ cho mỗi cơ chất oxidaza (KPL Cat. No. 50-78-02) được thêm vào mỗi giếng. Các đĩa này được phát triển trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được rửa hai lần với ddH_2O và được làm khô trên giấy towel và số lượng các mảng xơ vữa xanh da trời được đếm. ED50 (hữu hiệu pha loãng trong 50% trung hoà) được tính bằng cách sử dụng Prism (GraphPad). Tỷ lệ khử mảng được tính theo công thức:

Tỷ lệ khử mảng (%ile) = (1 – số lượng mảng trung bình trong mỗi kháng thể pha loãng/số lượng mảng trung bình trong giếng đối chứng virut)*100

Dữ liệu được thể hiện trong các bảng 16-18 dưới đây. Bảng 16 liệt kê ED_{50} đối với mỗi Fab trong các chủng RSV khác nhau. Bảng 17 liệt kê số lượng mảng đối với các chủng RSV khác nhau và ở hàm lượng thay đổi đối với Fab 58c5. Bảng 18 liệt kê tỷ lệ khử đối với Fab 58c5. Các kết quả chỉ ra Fab 58c5 có khả năng trung hoà tất cả 3 chủng RSV còn Fab sc5 chỉ làm trung hòa RSV A2 và RSV B-1, mặc dù ở hàm lượng kháng thể cao hơn nhiều. Dựa trên dữ liệu thu được trong thử nghiệm trung hoà và khối lượng phân tử của mảnh Fab 58c5 (khoảng 50 kDa), EC50 của Fab 58c5 đối với việc trung hoà *in vitro* của RSV được ước tính là khoảng 320 pM.

Bảng 16. Dữ liệu trung hoà ED50 đối với Fab 58c5 và Fab sc5		
	Fab 58c5	Fab sc5
Kháng nguyên	ED50	ED50
RSV A2	320 pM (0,016 µg/mL)	0,016 µM (0,8 µg/mL)
RSV B/rửa	500 pM (0,025 µg/mL)	> 0,2 µM (>10 µg/mL)
RSV B-1	840 pM (0,042 µg/mL)	0,042 µM (2,1 µg/mL)

Bảng 17. Số lượng mảng trung bình để trung hoà đối với Fab 58c5							
Kháng nguyên	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
RSV A2	0	0	0	5,7	28,7	52,3	57,7
RSV B/rửa	1,3	0,7	0	5	16,3	23,3	26,3
RSV B-1	0,3	0	0	4,7	8,7	11,7	12,3

Bảng 18. Tỷ lệ khử (%) để trung hoà đối với Fab 58c5							
Kháng nguyên	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
RSV A2	100	100	100	90	50	9,4	0
RSV B/rửa	95	97	100	81	38	11	0
RSV B-1	97,6	100	100	62	29	5	0

Ví dụ 7. Tách dòng và biểu hiện IgG

Trong Ví dụ này, kháng thể Fab mà thể hiện khả năng làm trung hòa RSV được chuyển hóa thành IgG bằng cách tách dòng vào vectơ biểu hiện pCALM ở động vật có vú (SEQ ID NO:102). Các đoạn mồi đặc hiệu với mỗi kháng thể được tạo ra và chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của mỗi Fab như được tách dòng ban đầu vào vectơ pCAL (xem Ví dụ 2) được khuếch đại bằng PCR. Chuỗi nhẹ khuếch đại dẫn đến mảnh 650 bp và chuỗi nặng khuếch đại dẫn đến mảnh 400 bp. Ngoài ra, liên kết được tạo ra cho phép chồng lấn chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Liên kết cũng bao gồm vùng bảo toàn chuỗi nặng tiêu chuẩn. Trùng lặp của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ tạo ra băng 2,1 kB đối với mỗi kháng thể mà có các vị trí giới hạn SfiI (SEQ ID NO:41) ở cả hai đầu. Mỗi băng được phân cắt bằng SfiI và được tách dòng vào vectơ pCALM. Sau khi xác nhận trình tự

đúng trong vi khuẩn, AND để chuyển nạp động vật có vú được phân lập bằng cách sử dụng Kit Maxi Prep (Qiagen).

Để biểu hiện mỗi IgG, mỗi vectơ pCALM được sử dụng để nhiễm vào khoảng 200 triệu tế bào 293F tạo ra khoảng 200 microgam IgG. Các tế bào 293F được chuyển nhiễm với 293fectin (Invitrogen, Cat. No. 51-0031) và cho phép để sản xuất IgG trong 72 giờ. Sau 72 giờ sau khi chuyển nạp, môi trường tế bào được thu hoạch, được ly tâm để loại bỏ các tế bào, và thiết bị lọc được khử trùng qua đơn vị lọc 0,4 micron. Việc tinh chế được tiến hành bằng sắc ký cột sử dụng cột protein A. Môi trường được lọc, chứa IgG được biểu hiện, được cho đi hai lần qua cột protein A. Sau khi rửa bằng 50ml PBS, IgG được rửa giải với 9ml 0,2 M glyxin ở độ pH 2,2 và được thu gom trong 2 M Tris để thực hiện việc trung hoà. Dung dịch rửa giải được thẩm tách kháng 4 lít PBS bằng cách sử dụng băng thẩm tách 10 kDa (Pierce). Mẫu được cô xuống 1mL bằng 10 kDa Amicon Ultra (Millipore).

Ví dụ 8. Thử nghiệm liên kết IgG

Trong Ví dụ này, dạng IgG của 58c5, được tạo ra như được nêu trong Ví dụ 7 trên đây, và kháng thể kháng RSV Motavizumab (Wu et al. (2007) J. Mol. Biol. 368(3):652-665) được kiểm tra khả năng liên kết của chúng với chất rửa giải protein F RSV (tái tổ hợp) hoặc protein F RSV (nguyên gốc) bằng ELISA (xem Ví dụ 4 trên đây). EC_{50}s được ước tính để liên kết (được xác định bằng cách chuẩn độ mỗi IgG) được nêu trong Bảng 19 dưới đây. Dạng IgG của 58c5 có ái lực đối với protein F A2 chủng RSV giống như motavizumab.

Bảng 19. Liên kết IgG với protein F RSV	
Kháng nguyên	IgG EC_{50} (được ước tính)
Dạng IgG của 58c5	24 pM
Motavizumab	27 pM

Ví dụ 9. Dạng IgG của thử nghiệm trung hoà 58c5 RSV

Trong Ví dụ này dạng IgG của 58c5, được tạo ra trong Ví dụ 7 trên đây, và motavizumab được kiểm tra về khả năng của chúng để làm trung hòa các chủng khác nhau của RSV. Ngoài ra, dạng IgG của 58c5 được phân tích về khả năng làm trung hòa các kháng thể đơn dòng khác nhau kháng thể đột biến giải phóng RSV (MARM). MARM là chủng RSV đột biến mà không còn có khả năng được làm trung hòa bằng

kháng thể mà nó được tạo ra. Do vậy, khả năng của dạng IgG của 58c5 để làm trung hòa MARM cụ thể thể hiện rằng liên kết epitop của 58c5 khác với của kháng thể mà MARM được tạo ra.

A. Trung hoà RSV

Dạng IgG của 58c5 và motavizumab được kiểm tra về khả năng của chúng để làm trung hòa RSV (như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây). Dữ liệu được thể hiện trong bảng 19-21 dưới đây. Bảng 20 liệt kê ED50 (pha loãng hữu hiệu trong 50% trung hoà) đối với mỗi chủng RSV. Bảng 21 liệt kê số lượng mảng đối với các chủng RSV khác nhau và ở hàm lượng kháng thể thay đổi. Bảng 22 liệt kê tỷ lệ khử đối với các chủng RSV khác nhau và ở hàm lượng kháng thể thay đổi. Các kết quả indicate dạng IgG của 58c5 có khả năng trung hoà tất cả 3 chủng of RSV. Dựa trên dữ liệu thu được trong thử nghiệm trung hoà và khối lượng phân tử của dạng IgG của mảnh 58c5 (khoảng 150 kDa), EC_{50} của dạng IgG của 58c5 để trung hoà *in vitro* RSV được ước tính là khoảng 133 pM. Motavizumab có EC_{50} tương ứng là 360 pM.

Bảng 20. Dữ liệu trung hoà IgG (ED_{50})			
Kháng nguyên	RSV A2	RSV B-1	RSV B/rửa
Dạng IgG của 58c5	133 pM (0,02 µg/mL)	280 pM (0,042 µg/mL)	193 pM (0,029 µg/mL)
Motavizumab	360 pM	833 pM	2,9 nM

Bảng 21. Số lượng mảng trung bình vbgh để trung hoà bằng dạng IgG của 58c5							
Kháng nguyên	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
RSV A2	0,3	0	0,7	16,3	31	40,3	57,7
RSV B/rửa	0	0	1,3	7,7	16,3	20,7	26,3
RSV B-1	0	0	0,3	4	9,3	11,7	12,3

Bảng 22. Tỷ lệ khử (%) để trung hoà bằng dạng IgG của 58c5							
Kháng nguyên	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
RSV A2	99,5	100	99	72	46	30	0
RSV B/rửa	100	100	95	71	38	21	0
RSV B-1	100	100	97,6	67,5	24	5	0

B. Trung hoà RSV kháng thể đơn dòng kháng thể đột biến giải thoát RSV

Dạng IgG của 58c5 cũng được thử nghiệm về khả năng làm trung hòa một vài kháng thể đơn dòng kháng thể đột biến giải thoát RSV (được đề xuất bởi Dr. James Crowe, Vanderbilt College), như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây. MARMS, được liệt kê trong bảng 23 dưới đây, thu được từ chủng RSV kiểu dại A2. MARM 19, tạo ra Fab 19 kháng người (xem, ví dụ, Crowe et al., Virology, 252:373-375 (1998)), chứa đột biến axit amin isoleuxin 266 thành metionin. MARM 151, được tạo ra kháng mAb 151 ở chuột, chứa đột biến axit amin lysin 272 thành asparagin. MARM 1129, được tạo ra kháng mAb 1129 ở chuột mà là kháng thể cha mẹ đối với palivizumab (SYNAGIS), chứa đột biến axit amin serin 275 thành phenylalanin.

Dạng IgG của 58c5 cũng được thử nghiệm về khả năng để làm trung hòa một vài thể đột biến kháng kháng thể đơn dòng RSV (MARM). Dữ liệu được thể hiện trong bảng 23-24 dưới đây. Bảng 23 liệt kê số lượng mảng để trung hoà kháng các MARM khác nhau ở hàm lượng kháng thể thay đổi. Bảng 24 liệt kê tỷ lệ khử để trung hoà kháng các MARM khác nhau ở hàm lượng kháng thể thay đổi. Các kết quả cho thấy IgG 58c5 có khả năng trung hoà cả 3 RSV MARM. Như vậy, 58c5 liên kết các epitop khác nhau của chủng RSV A2 hơn là Fab 19, mAb 1129 ở chuột và mAb 151 ở chuột.

Bảng 23. Số lượng mảng trung bình để trung hoà dạng IgG của 58c5 so với MARM RSV

MARM	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
MARM 19	0,7	16,7	72	89,3	135	143	156
MARM 151	0	15,3	64,7	112	128	151	151
MARM 1129	0	0	2,3	5,7	11,7	17,7	22,3

Bảng 24. Tỷ lệ khử để trung hoà dạng IgG của 58c5 so với MARM RSV

MARM	10 ug/ml	2 ug/ml	0,4 ug/ml	0,08 ug/ml	0,016 ug/ml	0,003 ug/ml	0 ug/ml
MARM 19	100	89	53,8	42,7	14	8	0
MARM 151	100	90	57	26	15	0	0
MARM 1129	100	100	90	74	47	21	0

Ví dụ 10. Thử nghiệm cạnh tranh

Trong Ví dụ này, thử nghiệm cạnh tranh được tiến hành trong đó Motavizumab IgG (Wu et al. (2007) J. Mol. Biol. 368(3):652-665) được thử nghiệm về khả năng để hoàn thành kháng Fab 58c5 để liên kết với protein F RSV. Để m đối chứng dương cho sự cạnh tranh, dạng IgG của 58c5 được hoàn thành kháng 58c5 Fab.

Một cách ngắn gọn, các đĩa ELISA được điều chế như được nêu trong Ví dụ 1 trên đây, với tái tổ hợp hoặc nguyên gốc protein F A2 của chủng RSV. Các đĩa này được cản với 4% sữa khô không béo trong 1x PBS trong 2 giờ ở 37 °C sau đó là rửa 4 lần với chất đệm rửa (PBS/0,05% Tween20). Fab 58c5 được chuẩn độ trong PBS/3% BSA/0,01% Tween20 từ 9 µg/mL đến 0,0001 µg/mL (hàm lượng thực sự được thử nghiệm: 9, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, 0,0001 µg/mL). Dạng IgG của 58c5 và Motavizumab được thêm vào ở hàm lượng cố định là 0,5 µg/mL, 0,1 µg/mL, 0,05 µg/mL và 0,01 µg/mL (như được thể hiện trong bảng 25 dưới đây). 50 µl mỗi Fab được pha loãng và hàm lượng cố định IgG được thêm đồng thời vào mỗi giếng của đĩa, trong hai bản giống nhau, như được thể hiện trong bảng 26 dưới đây, và các đĩa này được ủ ở 37 °C trong 2 giờ sau đó rửa 4 lần bằng chất đệm rửa. Fc-gama HRP IgG dê kháng người (Jackson ImmunoResearch, Cat. No. 109-035-098, được pha loãng 1:1000, được thêm vào và các đĩa này được ủ ở 37 °C trong 1 giờ. Sau khi rửa 6 lần bằng chất đệm rửa, 50 µl 1:1 theo thể tích dung dịch TMB:peroxit (Pierce, Cat No. 34021) được thêm vào và cho phát triển trong 7 phút. Phản ứng được dừng ngay lập tức bằng cách bổ sung 50 µl 2N H_2SO_4 và độ hấp thụ ở 450 nm được đo bằng cách sử dụng bộ phận đọc đĩa ELISA.

Bảng 25. Thử nghiệm cạnh tranh

	Kháng nguyên	
Fab 58c5	Protein F tái tổ hợp	Protein F nguyên gốc
9 đến 0,0001 µg/mL	0,05 µg/mL dạng IgG của 58c5	0,05 µg/mL dạng IgG của 58c5
	0,1 µg/mL motavizumab IgG	0,01 µg/mL motavizumab IgG

Các kết quả được tóm tắt trong bảng 26 dưới đây. Motavizumab không hoàn thành kháng Fab 58C5 để liên kết với protein F A2 chủng RSV nguyên gốc hoặc tái tổ hợp.

Bảng 26. Tổng kết thử nghiệm cạnh tranh		
	Motavizumab IgG	Dạng IgG của 58c5
58C5 Fab	không	có

Ví dụ 11. Sự tạo ra và thử nghiệm trung hoà MARM RSV

Trong Ví dụ này, kháng thể đơn dòng kháng thể đột biến giải thoát RSV (MARM) được tạo ra cho Motavizumab và dạng IgG của 58C5. Motavizumab và dạng IgG của 58C5 còn được phân tích về for khả năng của chúng để làm trung hòa MARM mới được tạo ra.

A. Sự tạo ra MARM

1. Motavizumab

Hàm lượng của motavizumab IgG mà làm giảm độ chuẩn virut RSV bằng 3 log (tương ứng với 99,9 phần trăm ức chế của virut RSV A2 bằng thử nghiệm trung hoà) đã được xác định trước đó là 3,2 µg/mL. Các hạt virut RSV A2 (2×10^6) được ủ trướng với dung dịch pha loãng của motavizumab IgG và hỗn hợp này được sử dụng để nhiễm vào các đơn lớp tế bào Vero (như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây). Giếng có hàm lượng kháng thể cao nhất vẫn chứng tỏ hiệu quả gây độc tế bào được chọn để chọn lọc chu kỳ bổ sung. Sau 10 chu kỳ chọn lọc, các mảng xơ vữa từ virut được phát triển trong điều kiện có mặt 8 µg/mL motavizumab thu được. Các hạt virut từ các mảng xơ vữa này được kiểm tra trong thử nghiệm trung hoà (như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây) và ARN từ các hạt dương tính được điều chế bằng cách sử dụng kit chiết ARNeza (Qiagen). Sáu thể đột biến giải thoát được chọn và gen F được khuếch đại bằng PCR. AND được đọc trình tự và tất cả sáu dòng mã hóa cho sự thay thế axit amin axit glutamic cho lysin ở vị trí 272 (K272E, SEQ ID NO:1642) được so sánh với chủng RSV A2 bố mẹ (nêu trong SEQ ID NO:1629).

Bảng 27 dưới đây đặt ra hàm lượng kháng thể cao nhất chứng minh tác dụng gây bệnh tế bào (CPE) đối với mỗi chu kỳ chọn lọc. Như được thể hiện trên Bảng 27 dưới đây, thể đột biến giải thoát motavizumab được đồng nhất hóa sau 7 chu kỳ chọn lọc, như được xác định bằng hàm lượng kháng thể chứng minh hàm lượng CPE lớn hơn của motavizumab mà tương ứng với 99,9 phần trăm ức chế của virut RSV A2 như được xác định bằng thử nghiệm trung hoà (tức là, > 3,2 µg/mL).

Bảng 27. Chọn lọc motavizumab MARM	
Chu kỳ chọn lọc	Hàm lượng kháng thể (µg/mL)
1	0,5
2	0,5
3	0,75
4	1
5	2
6	3
7	4
8	8
9	8
10	8

2. Dạng IgG của 58C5

Hàm lượng của dạng IgG của 58C5 là làm giảm độ chuẩn virut RSV đi 3 log (tương ứng với sự ức chế 99,9% của virut RSV A2 bằng thử nghiệm trung hoà) được xác định là 0,8 µg/mL. Các hạt virut RSV A2 (2×10^6) được ủ trước với dung dịch pha loãng của 58C5 IgG và hỗn hợp này được sử dụng để nhiễm vào các đơn lớp tế bào Vero (như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây). Giếng có hàm lượng kháng thể cao nhất vẫn chứng tỏ hiệu quả gây độc tế bào được chọn cho chu kỳ chọn lọc bổ sung. Sau 12 chu kỳ chọn lọc, các mảng xơ vữa từ virut được phát triển trong điều kiện có mặt 2 µg/ml dạng IgG của 58C5 được thu lại. Các hạt virut từ các mảng xơ vữa được kiểm tra trong thử nghiệm trung hoà (như được nêu trong Ví dụ 6 trên đây) và ARN từ các hạt dương tính được điều chế bằng cách sử dụng kit chiết RNeasy (Qiagen). Năm thể đột biến giải thoát được chọn và gen F được khuếch đại bằng PCR. ADN được đọc trình tự và tất cả năm dòng mã hóa cho ba sự thế axit amin (N63K, M115K và E295G; SEQ ID NO:1643) được so sánh với chủng RSV A2 bố mẹ (nêu trong SEQ ID NO:1629).

Bảng 28 dưới đây nêu hàm lượng kháng thể cao nhất chứng tỏ tác dụng gây bệnh tế bào (CPE) đối với mỗi chu kỳ chọn lọc. Như được thể hiện trên Bảng 28 dưới đây, dạng IgG của thể đột biến giải thoát 58C5 được đồng nhất hóa sau 10 chu kỳ chọn lọc, như được xác định bằng hàm lượng kháng thể chứng tỏ hàm lượng CPE lớn hơn của dạng IgG của 58C5 mà tương ứng với sự ức chế99,9% của virut RSV A2 như được

xác định bằng thử nghiệm trung hoà (tức là, > 0,8 µg/mL).

Bảng 28. Dạng IgG của sự chọn lọc 58C5 MARM	
Chu kỳ chọn lọc	Hàm lượng kháng thể (µg/mL)
1	0,2
2	0,2
3	0,3
4	0,4
5	0,6
6	0,6
7	0,6
8	0,6
9	0,6
10	1,2
11	1,6
12	2

B. Thử nghiệm trung hoà

Motavizumab và dạng IgG của 58C5 được kiểm tra về khả năng của chúng để làm trung hòa chủng virut bố mẹ RSV A2, motavizumab MARM và dạng IgG của 58C5 MARM. Quy trình thử nghiệm trung hoà được bộc lộ trong Ví dụ 6 trên đây. Dữ liệu được thể hiện trong bảng 29-32 dưới đây. Bảng 29 liệt kê tỷ lệ khử đối với sự trung hoà chống lại virut bố mẹ RSV A2. Bảng 30 liệt kê tỷ lệ khử đối với sự trung hoà chống lại Motavizumab MARM. Bảng 31 liệt kê tỷ lệ khử đối với sự trung hoà kháng dạng IgG của 58C5 MARM. Bảng 32 tổng kết dữ liệu trung hoà (giá trị ED50).

Các kết quả cho thấy cả kháng thể có khả năng trung hoà chủng RSV A2 bố mẹ, với IgG 58C5 thể hiện hoạt tính mạnh nhất (xem Bảng 29). Dạng IgG của 58C5 làm trung hòa mạnh motavizumab MARM mà không có sự khác biệt so với chủng bố mẹ (xem Bảng 30). Như mong đợi, motavizumab không thể làm trung hòa motavizumab MARM ở bất kỳ hàm lượng nào trong số các hàm lượng được thử nghiệm. Motavizumab làm trung hòa mạnh dạng IgG của 58C5 MARM mà không có sự khác biệt về khả năng trung hoà (xem Bảng 31). Như mong đợi, dạng IgG của 58C5 không thể làm trung hòa dạng IgG của 58C5 MARM ở bất kỳ hàm lượng nào trong số các hàm lượng được thử nghiệm. Các kết quả thể hiện rằng cả dạng IgG của 58C5 làm

trung hòa motavizumab MARM thể hiện không có sự cạnh tranh.

Bảng 29. Tỷ lệ khử đối với sự trung hoà virut bố mẹ RSV A2						
Kháng thể	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3,2 ng/ml
Motavizumab	100,0	98,87	82,27	50,40	19,25	0,40
Dạng IgG của 58C5	100,0	100,0	99,6	87,0	49,2	6,1

Bảng 30. Tỷ lệ khử đối với sự trung hoà của Motavizumab MARM						
Kháng thể	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3,2 ng/ml
Motavizumab	13,3	1,7	0,0	0,2	3,3	0,0
IgG 58C5	97,6	95,8	92,0	74,6	43,0	1,5

Bảng 31. Tỷ lệ khử đối với sự trung hoà của IgG 58C5 MARM						
Kháng thể	10000 ng/ml	2000 ng/ml	400 ng/ml	80 ng/ml	16 ng/ml	3,2 ng/ml
Motavizumab	94,8	92,9	83,9	47,1	6,5	0,0
IgG 58C5	3,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Bảng 32. Tổng kết các giá trị trung hoà (ED50)			
	RSV A2 bố mẹ (ED50)	Motavizumab MARM (ED50)	IgG 58C5 MARM (ED50)
Motavizumab	519 pM	>66,7 nM	641 pM
IgG 58C5	115 pM	173 pM	>66,7 nM

Vì người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết về các cải biến, sáng chế chỉ bị giới hạn bởi phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó bao gồm:

V_H CDR1, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:2;

V_H CDR2, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:3;

V_H CDR3, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:4;

V_L CDR1, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:6;

V_L CDR2, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:7; và

V_L CDR3, chứa trình tự của gốc axit amin được nêu trong SEQ ID NO:8,

trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu miễn dịch với protein dung hợp (F) của virut hợp bào hô hấp (RSV) và làm trung hòa RSV.

2. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, gồm chuỗi nặng được nêu trong SEQ ID NO:1 và/hoặc chuỗi nhẹ được nêu trong SEQ ID NO:5.

3. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1 hoặc 2, gồm miền V_H, trong đó trình tự axit amin của miền V_H được nêu gồm các axit amin 1-125 được nêu trong SEQ ID NO:1.

4. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, gồm chuỗi nặng, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nặng được nêu trong SEQ ID NO:1.

5. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, gồm miền V_L, trong đó trình tự axit amin của miền V_L được nêu gồm các axit amin 1-107 được nêu trong SEQ ID NO:5.

6. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, gồm chuỗi nhẹ, trong đó trình tự axit amin của chuỗi nhẹ được nêu trong SEQ ID NO:5.

7. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 mà được liên kết trực tiếp hoặc thông qua thành phần liên kết với miền multime hóa hoặc được liên kết với thành phần liên kết polypeptit.

8. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, còn gồm miền tải nạp protein.

9. Kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 8, trong đó miền tải nạp protein gồm trình tự axit amin được nêu trong một trong số các trình tự SEQ ID NO:1529-1600.

10. Kháng thể đa trị, bao gồm:

phần liên kết kháng nguyên thứ nhất gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó theo điểm 7, trong đó phần liên kết kháng nguyên thứ nhất gồm kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó được tiếp hợp với miền multime hóa; và

phần liên kết kháng nguyên thứ hai gồm mảnh liên kết kháng nguyên của kháng thể kháng virut được tiếp hợp vào miền multime hóa thứ hai, trong đó:

miền multime hóa thứ nhất và miền multime hóa thứ hai có tính bổ sung hoặc giống nhau, nhờ đó phần liên kết kháng nguyên thứ nhất và phần liên kết kháng nguyên thứ hai tạo thành kháng thể đa trị; và

phần liên kết kháng nguyên thứ nhất và thứ hai là giống nhau hoặc khác nhau.

11. Kháng thể đa trị theo điểm 10, trong đó phần liên kết kháng nguyên thứ hai gồm kháng thể kháng RSV hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó.

12. Kháng thể đa trị theo điểm 10 hoặc điểm 11, trong đó kháng thể kháng RSV được chọn trong số palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng hoặc kháng thể gồm 58c hoặc sc5 hoặc là mảnh liên kết kháng nguyên của chúng.

13. Kháng thể đa trị theo điểm 12, trong đó phần liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut của người (hMPV).

14. Kháng thể đa trị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 13, trong đó miền multime hóa được chọn từ vùng bảo toàn (Fc) của globulin miễn dịch, khóa kéo leuxin, vùng kỵ nước bổ sung, vùng ưa nước bổ sung và miền tương tác protein-protein tương hợp.

15. Hỗn hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa sự nhiễm virut, trong đó hỗn hợp này chứa:

kháng thể được phân lập hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc kháng thể đa trị theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 10 đến 14; và

một hoặc cả hai chất kháng virut và một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung khác với kháng thể thứ nhất.

16. Hỗn hợp theo điểm 15, trong đó:

một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung được chọn từ palivizumab, motavizumab, AFFF, P12f2, P12f4, P11d4, A1e9, A12a6, A13c4, A17d4, A4B4, A8c7, 1X-493L1, FR H3-3F4, M3H9, Y10H6, DG, AFFF(1), 6H8, L1-7E5, L2-15B10, A13a11, A1h5, A4B4(1), A4B4L1FR-S28R, A4B4-F52S, rsv6, rsv11, rsv13, rsv19, rsv21, rsv22, rsv23, RF-1, RF-2 và các mảnh liên kết kháng nguyên của chúng; và/hoặc

một hoặc nhiều kháng thể kháng virut bổ sung được chọn từ kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó mà liên kết đặc hiệu miễn dịch với kháng nguyên của virut parainfluenza (PIV) hoặc metapneumovirut của người (hMPV).

17. Phương pháp phát hiện sự lây nhiễm RSV, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(a) phân tích lượng kháng nguyên RSV trong mẫu dịch lỏng, tế bào, hoặc mô bằng cách sử dụng kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9;

(b) so sánh lượng kháng nguyên RSV đã phân tích với lượng đối chứng, theo đó sự tăng lượng kháng nguyên RSV đã phân tích so với lượng đối chứng của kháng nguyên RSV là dấu hiệu của sự lây nhiễm RSV.

18. Phân tử axit nucleic mã hoá kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9.

19. Tế bào được phân lập, trong đó tế bào này chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc phân tử axit nucleic theo điểm 18.

20. Phương pháp sản xuất kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, trong đó phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào theo điểm 19 ở điều kiện mà kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên được mã hóa được biểu hiện.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Calmune Corporation
Williamson, Anthony
Wadia, Jehangir
Pascual, Gabriel
Keogh, Elissa

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG VIRUT HỢP BÀO HÔ HẤP (RSV) Ở NGƯỜI VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN SỰ LÂY NHIỄM VIRUT NÀY

<130> 33335.01152.ID01/1152ID

<140> Chưa biết
<141> Được nộp kèm theo đây

<160> 1643

<170> FastSEQ cho Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 228
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nặng 58c5

<400> 1

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5				10					15		
Thr	Leu	Ala	Leu	Thr	Cys	Asn	Val	Ser	Gly	Ala	Ser	Ile	Asn	Ser	Asp
			20					25					30		
Asn	Tyr	Tyr	Trp	Thr	Trp	Ile	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gly	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	His	Ile	Ser	Tyr	Thr	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Thr	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Ser	Met	Ser	Leu	Glu	Thr	Ser	Gln	Ser	Gln	Phe
65					70					75					80
Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Ser	Ala	Val	Tyr	Phe
				85					90					95	
Cys	Ala	Ala	Cys	Gly	Ala	Tyr	Val	Leu	Ile	Ser	Asn	Cys	Gly	Trp	Phe
			100					105					110		
Asp	Ser	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
		115					120					125			
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
	130					135					140				
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
				165					170					175	
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser

```
            180                 185                 190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
        195                 200                 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
    210                 215                 220
Pro Lys Ser Cys
225
```

<210> 2
<211> 12
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 58c5 VH CDR1

<400> 2
Gly Ala Ser Ile Asn Ser Asp Asn Tyr Tyr Trp Thr
 1   5   10

<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 58c5 VH CDR2

<400> 3
His Ile Ser Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Tyr Thr Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 58c5 VH CDR3

<400> 4
Cys Gly Ala Tyr Val Leu Ile Ser Asn Cys Gly Trp Phe Asp Ser
 1   5   10   15

<210> 5
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nhẹ 58c5

<400> 5
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr
            20   25   30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly
    50   55   60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Val Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Ala Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 58c5 VL CDR1

<400> 6
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Thr Tyr Leu Asn
 1   5   10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> 58c5 VL CDR2

<400> 7
Gly Ala Ser Asn Leu Glu Thr
 1   5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> 58c5 VL CDR3

<400> 8
Gln Gln Tyr Gln Tyr Leu Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 9
<211> 228
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nặng sc5

<400> 9
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gly
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Ser Gly Ser
            20   25   30
Asn Trp Trp Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45
Ile Gly Glu Ile Tyr Tyr Arg Gly Thr Thr Asn Tyr Lys Ser Ser Leu
    50   55   60
Lys Gly Arg Val Thr Met Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65   70   75   80
Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gly Gly Arg Ser Thr Phe Gly Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Arg Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
        115   120   125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
    130   135   140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145   150   155   160
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
                165   170   175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
            180   185   190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220
Pro Lys Ser Cys
225

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VH CDR1

<400> 10
Gly Asp Ser Ile Ser Gly Ser Asn Trp Trp Asn
1 5 10

<210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VH CDR2

<400> 11
Glu Ile Tyr Tyr Arg Gly Thr Thr Asn Tyr Lys Ser Ser Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 12
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VH CDR3

<400> 12
Gly Gly Arg Ser Thr Phe Gly Pro Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Chuỗi nhẹ sc5

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Asn Gln Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VL CDR1

<400> 14
Arg Ala Ser Gln Asn Ile Lys Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VL CDR2

<400> 15
Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1   5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> sc5 VL CDR3

<400> 16
Gln Gln Ser Tyr Asn Asn Gln Leu Thr
 1   5

<210> 17
<211> 702
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nặng 58c5

<400> 17
caggtccagc ttgtgcagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctggccctc 60
acctgcaatg tctctggtgc ctccatcaat agtgataatt actactggac gtggatccgt 120
cagcgcccag gggggggcct ggagtggatt ggccacatct cttacactgg gaacacctac 180
tacaccccgt cactcaagag ccgactttcc atgtcactag agacatctca gagccaattc 240
tccctgaggc tgacctctgt gactgccgcg gactcggccg tctatttctg tgcggcctgc 300
ggggcatatg ttttaatatc aaactgtggc tggttcgact cctggggcca gggaacccag 360
gtcaccgtct cctcagcctc caccaagggc ccatcggtct tccccctggc accctcctcc 420
aagagcacct ctgggggcac agcggccctg ggctgcctgg tcaaggacta cttccccgaa 480
ccggtgacgg tgtcgtggaa ctcaggcgcc ctgaccagcg gcgtgcacac cttcccggct 540
gtcctacagt cctcaggact ctactccctc agcagcgtgg tgaccgtgcc ctccagcagc 600
ttgggcaccc agacctacat ctgcaacgtg aatcacaagc ccagcaacac caaggtggac 660
aagaaagttg agcccaaatc ttgtggtcgg ccaggccggc cg   702

<210> 18
<211> 645
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nhẹ 58c5

<400> 18
gaaatagtga tgacgcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc acctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggcaagccc ctaggctcct gatctacgga gcgtccaatt tggagacagg ggtcccatca 180

aggttcactg gaagtggata tgggacagac ttctctgtca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag taccaatatc tcccgtacac ttttgccccg 300
gggaccaagg tcgagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gctaa 645

<210> 19
<211> 687
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nặng sc5

<400> 19
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggggac cctgtccctc 60
acttgcactg tctctggtga ctccatcagc ggctctaact ggtggaattg ggtccgccag 120
cccccaggga aggggctgga gtggattggg gaaatctatt atcgtgggac taccaattat 180
aagtcgtccc tcaagggtcg agtcaccatg tcagttgaca cgtccaagaa ccagttctcc 240
ctgaagctga cctctgtgac cgccgcggac acggccgtat attattgtgc gagaggggg 300
aggtccacct ttggtccgga ctactactac tacatggacg tctggggcag agggaccacg 360
gtcaccgtct cctcagcgtc gaccaaaggt ccgtctgttt tcccgctggc tccgtcttct 420
aaatctacct ctggtggtac cgctgctctg ggttgcctgg ttaaagacta cttcccggaa 480
ccggttaccg tttcttggaa ctctggtgct ctgacctctg gtgttcacac cttcccggct 540
gttctgcagt cttctggtct gtactctctg tcttctgttg ttaccgttcc gtcttcttct 600
ctgggtaccc agacctacat ctgcaacgtt aaccacaaac cgtctaacac caaagttgac 660
aagaaagttg aaccgaaatc ttgcctg 687

<210> 20
<211> 642
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi nhẹ sc5

<400> 20
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctgtaggtga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gaacattaag aactatttaa attggtatca acaaaaacca 120
gggaaagtcc cgaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcagagtgg ggtcccatcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttactc ctgtcaacag agttacaata accagctcac tttcggcggt 300
gggaccaagg tggagatcaa acgaactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gc 642

<210> 21

<211> 1665
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein RSV A2 F

<400> 21
gctagcggta ccatgggcga gctcctcatc ctgaaggcca acgccatcac caccatcctg 60
accgctgtga ccttctgctt cgccagcggc cagaacatca ccgaggaatt ctaccagagc 120
acctgcagcg ccgtgagcaa gggctacctg agcgccctgc ggaccggctg gtacaccagc 180
gtgatcacca tcgagctgtc caacatcaaa gaaaacaagt gcaacggcac cgacgccaaa 240
gtgaagctga tcaagcagga actggacaag tacaagaacg ccgtgaccga gctgcagctg 300
ctgatgcaga gcaccccccc caccaacaac cgggccagaa gagaactgcc ccggttcatg 360
aactacaccc tgaacaacgc caagaaaacc aacgtgaccc tgagcaagaa gcggaagcgg 420
cggttcctgg gcttcctgct gggcgtgggc agcgccattg ccagcggcgt ggccgtgtcc 480
aaagtgctgc acctggaagg cgaagtgaac aagatcaagt ccgccctgct gtccaccaac 540
aaggccgtgg tgtccctgag caacggcgtg agcgtgctga ccagcaaggt gctggatctg 600
aagaactaca tcgacaagca gctgctgccc atcgtgaaca agcagagctg cagcatcagc 660
aacatcgaga cagtgatcga gttccagcag aagaacaacc ggctgctgga aatcacccgg 720
gagttcagcg tgaacgctgg cgtgaccacc cccgtgtcca cctacatgct gaccaactcc 780
gagctgctct ccctgatcaa tgacatgccc atcaccaacg accagaaaaa gctgatgagc 840
aacaacgtgc agatcgtgcg gcagcagagc tactccatca tgagcatcat caaagaagag 900
gtgctggcct acgtggtgca gctgcccctg tacggcgtga tcgacacccc ctgctggaag 960
ctgcacacca gccccctgtg caccaccaac accaaagagg gcagcaacat ctgcctgacc 1020
cggaccgacc ggggctggta ctgcgacaac gccggcagcg tgtcattctt cccacaagcc 1080
gagacatgca aggtgcagag caaccgggtg ttctgcgaca ccatgaacag cctgaccctg 1140
cccagcgaga tcaacctgtg caacgtggac atcttcaacc ccaagtacga ctgcaagatc 1200
atgacctcca agaccgacgt gtccagctcc gtgatcacct ccctgggcgc catcgtgtcc 1260
tgctacggca agaccaagtg caccgccagc aacaagaacc ggggcatcat caagaccttc 1320
agcaacggct gcgactacgt gtccaacaag ggcatggaca ccgtgtccgt gggcaacaca 1380
ctgtactacg tgaataagca ggaaggcaag agcctgtacg tgaagggcga gcccatcatc 1440
aacttctacg acccccctggt gttccccagc gacgagttcg acgccagcat cagccaggtg 1500
aacgagaaga tcaaccagag cctggccttc atcagaaaga gcgacgagct gctgcacaat 1560
gtgaatgccg gcaagtccac caccaaccaa gcttacgtag aacaaaaact catctcagaa 1620
gaggatctga atagcgccgt cgaccatcat catcatcatc attga 1665

<210> 22
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí cắt giới hạn NheI

<400> 22
gctagc 6

<210> 23
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí cắt giới hạn HindIII

<400> 23
aagctt 6

<210> 24
<211> 5521
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pcADN 3.1/vật truyền myc-His(-) C

<400> 24
gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180
ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt 240
gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagttcat agcccatata 300
tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc 360
cccgcccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccca cttggcagta catcaagtgt 480
atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
atgcccagta catgacctta tgggactttc ctacttggca gtacatctac gtattagtca 600
tcgctattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttggcacc 720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggcg 780
gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaaccca 840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctcactatag ggagacccaa gctggctagc 900
gtttaaacgg gccctctaga ctcgagcggc cgccactgtg ctggatatct gcagaattcc 960
accacactgg actagtggat ccgagctcgg taccaagctt acgtagaaca aaaactcatc 1020
tcagaagagg atctgaatag cgccgtcgac catcatcatc atcatcattg agtttaaacg 1080
gtctccagct taagtttaaa ccgctgatca gcctcgactg tgccttctag ttgccagcca 1140
tctgttgttt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg aaggtgccac tcccactgtc 1200
ctttcctaat aaaatgagga attgcatcg cattgtctga gtaggtgtca ttctattctg 1260
gggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag caggcatgct 1320
ggggatgcgg tgggctctat ggcttctgag gcggaaagaa ccagctgggg ctctaggggg 1380
tatccccacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc 1440
gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt 1500
ctcgccacgt tcgccggctt tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc 1560
cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt 1620
agtgggccat cgccctgata gacggttttt cgcccctttga cgttggagtc cacgttcttt 1680
aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaacc ctatctcggt ctattctttt 1740
gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa 1800
aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga aagtccccag 1860
gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg 1920
gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag 1980
caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc agttccgccc 2040
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctctg 2100
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttttgg aggcctaggc ttttgcaaaa 2160
agctcccggg agcttgtata tccattttcg gatctgatca agagacagga tgaggatcgt 2220
ttcgcatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttgg gtggagaggc 2280

tattcggcta tgactgggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc gtgttccggc 2340
tgtcagcgca ggggcgcccg gttctttttg tcaagaccga cctgtccggt gccctgaatg 2400
aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt ccttgcgcag 2460
ctgtgctcga cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc gaagtgccgg 2520
ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa agtatccatc atggctgatg 2580
caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgccc attcgaccac caagcgaaac 2640
atcgcatcga gcgagcacgt actcggatgg aagccggtct tgtcgatcag gatgatctgg 2700
acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag gcgcgcatgc 2760
ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat atcatggtgg 2820
aaaatggccg cttttctgga ttcatcgact gtggccggct gggtgtggcg gaccgctatc 2880
aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa tgggctgacc 2940
gcttcctcgt gctttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcatcgcc ttctatcgcc 3000
ttcttgacga gttcttctga gcgggactct ggggttcgaa atgaccgacc aagcgacgcc 3060
caacctgcca tcacgagatt tcgattccac cgccgccttc tatgaaaggt tgggcttcgg 3120
aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc ggggatctca tgctggagtt 3180
cttcgcccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt tacaaataaa gcaatagcat 3240
cacaaatttc acaaataaag catttttttc actgcattct agttgtggtt tgtccaaact 3300
catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct agctagagct tggcgtaatc 3360
atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac acaacatacg 3420
agccggaagc ataaagtgta aagcctgggg tgcctaatga gtgagctaac tcacattaat 3480
tgcgttgcgc tcactgcccg ctttccagtc gggaaacctg tcgtgccagc tgcattaatg 3540
aatcggccaa cgcgcgggga gaggcggttt gcgtattggg cgctcttccg cttcctcgct 3600
cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc actcaaaggc 3660
ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt gagcaaaagg 3720
ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc ataggctccg 3780
ccccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa acccgacagg 3840
actataaaga taccaggcgt ttcccccctgg aagctccctc gtgcgctctc ctgttccgac 3900
cctgccgctt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg cgctttctca 3960
tagctcacgc tgtaggtatc tcagttcggt gtaggtcgtt cgctccaagc tgggctgtgt 4020
gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgctg cgccttatcc ggtaactatc gtcttgagtc 4080
caacccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca ggattagcag 4140
agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact acggctacac 4200
tagaagaaca gtatttggta tctgcgctct gctgaagcca gttaccttcg gaaaaagagt 4260
tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgctggtagc ggtggttttt ttgtttgcaa 4320
gcagcagatt acgcgcagaa aaaaaggatc tcaagaagat cctttgatct tttctacggg 4380
gtctgacgct cagtggaacg aaaactcacg ttaagggatt ttggtcatga gattatcaaa 4440
aaggatcttc acctagatcc ttttaaatta aaaatgaagt tttaaatcaa tctaaagtat 4500
atatgagtaa acttggtctg acagttacca atgcttaatc agtgaggcac ctatctcagc 4560
gatctgtcta tttcgttcat ccatagttgc ctgactcccc gtcgtgtaga taactacgat 4620
acgggagggc ttaccatctg gccccagtgc tgcaatgata ccgcgagacc cacgctcacc 4680
ggctccagat ttatcagcaa taaaccagcc agccggaagg gccgagcgca gaagtggtcc 4740
tgcaacttta tccgcctcca tccagtctat taattgttgc cgggaagcta gagtaagtag 4800
ttcgccagtt aatagtttgc gcaacgttgt tgccattgct acaggcatcg tggtgtcacg 4860
ctcgtcgttt ggtatggctt cattcagctc cggttcccaa cgatcaaggc gagttacatg 4920
atcccccatg ttgtgcaaaa aagcggttag ctccttcggt cctccgatcg ttgtcagaag 4980
taagttggcc gcagtgttat cactcatggt tatggcagca ctgcataatt ctcttactgt 5040
catgccatcc gtaagatgct tttctgtgac tggtgagtac tcaaccaagt cattctgaga 5100
atagtgtatg cggcgaccga gttgctcttg cccggcgtca atacgggata ataccgcgcc 5160
acatagcaga actttaaaag tgctcatcat tggaaaacgt tcttcggggc gaaaactctc 5220
aaggatctta ccgctgttga gatccagttc gatgtaaccc actcgtgcac ccaactgatc 5280
ttcagcatct tttactttca ccagcgtttc tgggtgagca aaaacaggaa ggcaaaatgc 5340
cgcaaaaaag ggaataaggg cgacacggaa atgttgaata ctcatactct tccttttca 5400
atattattga agcatttatc agggttattg tctcatgagc ggatacatat ttgaatgtat 5460

ttagaaaaat aaacaaatag gggttccgcg cacatttccc cgaaaagtgc cacctgacgt 5520
c 5521

<210> 25
<211> 550
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein RSV A2 F

<400> 25

Met	Gly	Glu	Leu	Leu	Ile	Leu	Lys	Ala	Asn	Ala	Ile	Thr	Thr	Ile	Leu
1				5					10					15	
Thr	Ala	Val	Thr	Phe	Cys	Phe	Ala	Ser	Gly	Gln	Asn	Ile	Thr	Glu	Glu
			20					25					30		
Phe	Tyr	Gln	Ser	Thr	Cys	Ser	Ala	Val	Ser	Lys	Gly	Tyr	Leu	Ser	Ala
		35					40					45			
Leu	Arg	Thr	Gly	Trp	Tyr	Thr	Ser	Val	Ile	Thr	Ile	Glu	Leu	Ser	Asn
	50					55					60				
Ile	Lys	Glu	Asn	Lys	Cys	Asn	Gly	Thr	Asp	Ala	Lys	Val	Lys	Leu	Ile
65					70					75					80
Lys	Gln	Glu	Leu	Asp	Lys	Tyr	Lys	Asn	Ala	Val	Thr	Glu	Leu	Gln	Leu
				85					90					95	
Leu	Met	Gln	Ser	Thr	Pro	Pro	Thr	Asn	Asn	Arg	Ala	Arg	Arg	Glu	Leu
			100					105					110		
Pro	Arg	Phe	Met	Asn	Tyr	Thr	Leu	Asn	Asn	Ala	Lys	Lys	Thr	Asn	Val
		115					120					125			
Thr	Leu	Ser	Lys	Lys	Arg	Lys	Arg	Arg	Phe	Leu	Gly	Phe	Leu	Leu	Gly
	130					135					140				
Val	Gly	Ser	Ala	Ile	Ala	Ser	Gly	Val	Ala	Val	Ser	Lys	Val	Leu	His
145					150					155					160
Leu	Glu	Gly	Glu	Val	Asn	Lys	Ile	Lys	Ser	Ala	Leu	Leu	Ser	Thr	Asn
				165					170					175	
Lys	Ala	Val	Val	Ser	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Ser	Lys
			180					185					190		
Val	Leu	Asp	Leu	Lys	Asn	Tyr	Ile	Asp	Lys	Gln	Leu	Leu	Pro	Ile	Val
		195					200					205			
Asn	Lys	Gln	Ser	Cys	Ser	Ile	Ser	Asn	Ile	Glu	Thr	Val	Ile	Glu	Phe
	210					215					220				
Gln	Gln	Lys	Asn	Asn	Arg	Leu	Leu	Glu	Ile	Thr	Arg	Glu	Phe	Ser	Val
225					230					235					240
Asn	Ala	Gly	Val	Thr	Thr	Pro	Val	Ser	Thr	Tyr	Met	Leu	Thr	Asn	Ser
				245					250					255	
Glu	Leu	Leu	Ser	Leu	Ile	Asn	Asp	Met	Pro	Ile	Thr	Asn	Asp	Gln	Lys
			260					265					270		
Lys	Leu	Met	Ser	Asn	Asn	Val	Gln	Ile	Val	Arg	Gln	Gln	Ser	Tyr	Ser
		275					280					285			
Ile	Met	Ser	Ile	Ile	Lys	Glu	Glu	Val	Leu	Ala	Tyr	Val	Val	Gln	Leu
	290					295					300				
Pro	Leu	Tyr	Gly	Val	Ile	Asp	Thr	Pro	Cys	Trp	Lys	Leu	His	Thr	Ser

305 310 315 320
Pro Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr
325 330 335
Arg Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe
340 345 350
Phe Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys
355 360 365
Asp Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn
370 375 380
Val Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys
385 390 395 400
Thr Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser
405 410 415
Cys Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile
420 425 430
Ile Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met
435 440 445
Asp Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu
450 455 460
Gly Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp
465 470 475 480
Pro Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val
485 490 495
Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu
500 505 510
Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Gln Ala Tyr
515 520 525
Val Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Asn Ser Ala Val Asp
530 535 540
His His His His His His
545 550

<210> 26
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1a

<400> 26
ggatcctctt cttggtggca gcag 24

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1b

<400> 27

gcatcctttt cttggtggca gcac 24

<210> 28
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1c

<400> 28
gggtcttctg cttgctggct gtag 24

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1d

<400> 29
ggatcctctt cttggtggga gcag 24

<210> 30
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH2a

<400> 30
ctgaccatcc cttcatggct cttg 24

<210> 31
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH2b

<400> 31
ctgaccaccc cttcctgggt cttg 24

<210> 32
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH3a

<400> 32
gctattttar aaggtgtcca gtgt 24

<210> 33
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH3b

<400> 33
gctcttttaa gaggtgtcca gtgt 24

<210> 34
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH3c

<400> 34
gctatttaaa aaggtgtcca atgt 24

<210> 35
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH4a

<400> 35
ctggtggcag ctcccagatg ggtc 24

<210> 36
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH5a

<400> 36
ctcctggctg ttctccaagg agtc 24

<210> 37
<211> 28
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VH-g 1-REV

<400> 37
acaagatttg ggctcaactt tcttgtcc 28

<210> 38
<211> 28
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VH-g 2-REV

<400> 38
tttgcgctca actgtcttgt ccaccttg 28

<210> 39
<211> 28
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VH-g 3-REV

<400> 39
tttgagctca actctcttgt ccaccttg 28

<210> 40
<211> 28
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VH-g 4-REV

<400> 40
atatttggac tcaactctct tgtccacc 28

<210> 41
<211> 13
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí cắt giới hạn SfiI

<220>
<221> misc_feature
<222> (5)...(9)
<223> N = a hoặc g hoặc c hoặc t

<400> 41

ggccnnnnng gcc 13

<210> 42
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1a pCal30

<400> 42
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtkcagc tggtgcag 48

<210> 43
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi pCal30 VH1b

<400> 43
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtccagc ttgtgcag 48

<210> 44
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1c pCal30

<400> 44
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca saggtccagc tggtacag 48

<210> 45
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH1d pCal30

<400> 45
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caratgcagc tggtgcag 48

<210> 46
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH2a pCal30

<400> 46
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca cagatcacct tgaaggag 48

<210> 47
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH3a pCal30

<400> 47
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca gargtgcagc tggtggag 48

<210> 48
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH4a pCal30

<400> 48
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca cagstgcagc tgcaggag 48

<210> 49
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH4b pCal30

<400> 49
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtgcagc tacagcag 48

<210> 50
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH5a pCal30

<400> 50
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca gargtgcagc tggtgcag 48

<210> 51
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH6 pCal30

<400> 51
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtacagc tgcagcag 48

<210> 52
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VH7 pCal30

<400> 52
ggctttgcta ccgtagcgca ggcggccgca caggtscagc tggtgcaa 48

<210> 53
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VHII-g1-Rev

<400> 53
tgcggccggc ctggccgacc acaagatttg ggctcaactt tc 42

<210> 54
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VHII-g2-Rev

<400> 54
tgcggccggc ctggccgacc tttgcgctca actgtcttgt cc 42

<210> 55
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VHII-g3-Rev

<400> 55
tgcggccggc ctggccgacc tttgagctca actctcttgt cc 42

<210> 56
<211> 42
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VHII-g4-Rev

<400> 56
tgcggccggc ctggccgacc atatttggac tcaactctct tg 42

<210> 57
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 1a

<400> 57
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atccagatga cccag 45

<210> 58
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 1b

<400> 58
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atccagttga cccag 45

<210> 59
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 1c

<400> 59
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgcc atccggttga cccag 45

<210> 60
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 2a

<400> 60
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgat attgtgatga cycag 45

<210> 61

<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 3a

<400> 61
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgttga cgcag 45

<210> 62
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 3b

<400> 62
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgttga cacag 45

<210> 63
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 4a

<400> 63
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa atagtgatga cgcag 45

<210> 64
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 4a

<400> 64
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgac atcgtgatga cccag 45

<210> 65
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 5a

<400> 65
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa acgacactca cgcag 45

<210> 66
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 6a

<400> 66
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgaa attgtgctga ctcag 45

<210> 67
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VK 6b

<400> 67
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgat gttgtgatga cacag 45

<210> 68
<211> 44
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược pCALCK(G)L

<400> 68
ctccttatta attaattagc actctcccct gttgaagctc tttg 44

<210> 69
<211> 50
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL1-F

<400> 69
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagtctgtgc tgackcagcc 50

<210> 70
<211> 50
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL2-F

<400> 70
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagtctgccc tgactcagcc 50

<210> 71
<211> 50
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL3A-F

<400> 71
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcctatgagc tgacwcagcy 50

<210> 72
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL3B-F

<400> 72
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcttctgagc tgactcagga c 51

<210> 73
<211> 50
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL3C-F

<400> 73
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt tcctatgwgc tgactcagcc 50

<210> 74
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL4A-F

<400> 74
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt ctgcctgtgc tgactcagcc c 51

<210> 75
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mồi xuôi VL4B-F

<400> 75
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagcytgtgc tgactcaatc r 51

<210> 76
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL5/9-F

<400> 76
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagsctgtgc tgactcagcc r 51

<210> 77
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL6-F

<400> 77
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt aattttatgc tgactcagcc c 51

<210> 78
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL7/8-F

<400> 78
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt cagrctgtgg tgactcagga g 51

<210> 79
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi VL10-F

<400> 79
aaggcccagc cggccatggc cgccggtgtt caggcagggc tgactcagcc a 51

<210> 80
<211> 43
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược pCALCL(T)-R

<400> 80
ctccttatta attaattatg agcattctgy akgggcmayt gtc 43

<210> 81
<211> 4765
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vật truyền 2g12/pCal

<400> 81
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480
gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgccttttg 1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcggaaga gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat 1980
gcagctggca cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg 2040
tgagttagct cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt 2100
tgtgtggaat tgtgagcgga taacaattga attaaggagg atataattat gaaatacctg 2160
ctgccgaccg cagccgctgg tctgctgctg ctcgcggccc agccggccat ggccgccggt 2220

gttgttatga cccagtctcc gtctaccctg tctgcttctg ttggtgacac catcaccatc 2280
acctgccgtg cttctcagtc tatcgaaacc tggctggctt ggtaccagca gaaaccgggt 2340
aaagctccga aactgctgat ctacaaggct tctaccctga aaaccggtgt tccgtctcgt 2400
ttctctggtt ctggttctgg taccgagttc accctgacca tctctggtct gcagttcgac 2460
gacttcgcta cctaccactg ccagcactac gctggttact ctgctacctt cggtcagggt 2520
acccgtgttg aaatcaaacg taccgttgct gctccgtctg ttttcatctt cccgccgtct 2580
gacgaacagc tgaaatctgg taccgcttct gttgtttgcc tgctgaacaa cttctacccg 2640
cgtgaagcta aagttcagtg gaaagttgac aacgctctgc agtctggtaa ctctcaggaa 2700
tctgttaccg aacaggactc taaagactct acctactctc tgtcttctac cctgaccctg 2760
tctaaagctg actacgaaaa gcacaaagtt tacgcttgcg aagttaccca ccagggtctg 2820
tcttctccgg ttaccaaatc tttcaaccgt ggtgaatgct aattaattaa taaggaggat 2880
ataattatga aaaagacagc tatcgcgatt gcagtggcac tggctggttt cgctaccgta 2940
gcccaggcgg ccgcagaagt tcagctggtt gaatctggtg gtggtctggt taaagctggt 3000
ggttctctga tcctgtcttg cggtgtttct aacttccgta tctctgctca caccatgaac 3060
tgggttcgtc gtgttccggg tggtggtctg gaatgggttg cttctatctc tacctcttct 3120
acctaccgtg actacgctga cgctgttaaa ggtcgtttca ccgtttctcg tgacgacctg 3180
gaagacttcg tttacctgca gatgcataaa atgcgtgttg aagacaccgc tatctactac 3240
tgcgctcgta aaggttctga ccgtctgtct gacaacgacc cgttcgacgc ttggggtccg 3300
ggtaccgttg ttaccgtttc tccggcgtcg accaaaggtc cgtctgtttt cccgctggct 3360
ccgtcttcta aatctacctc tggtggtacc gctgctctgg gttgcctggt taaagactac 3420
ttcccggaac cggttaccgt ttcttggaac tctggtgctc tgacctctgg tgttcacacc 3480
ttcccggctg ttctgcagtc ttctggtctg tactctctgt cttctgttgt taccgttccg 3540
tcttcttctc tgggtaccca gacctacatc tgcaacgtta accacaaacc gtctaacacc 3600
aaagttgaca agaaagttga accgaaatct tgcctgcgat cgcggccagg ccggccgcac 3660
catcaccatc accatggcgc atacccgtac gacgttccgg actacgcttc tactagttag 3720
aagggtggtg gctctgaggg tggcggttct gagggtggcg gctctgaggg aggcggttcc 3780
ggtggtggct ctggttccgg tgattttgat tatgaaaaga tggcaaacgc taataagggg 3840
gctatgaccg aaaatgccga tgaaaacgcg ctacagtctg acgctaaagg caaacttgat 3900
tctgtcgcta ctgattacgg tgctgctatc gatggtttca ttggtgacgt ttccggcctt 3960
gctaatggta atggtgctac tggtgatttt gctggctcta attcccaaat ggctcaagtc 4020
ggtgacggtg ataattcacc tttaatgaat aatttccgtc aatatttacc ttccctccct 4080
caatcggttg aatgtcgccc ttttgtcttt ggcgctggta aaccatatga attttctatt 4140
gattgtgaca aaataaactt attccgtggt gtctttgcgt ttcttttata tgttgccacc 4200
tttatgtatg tattttctac gtttgctaac atactgcgta ataaggagtc ttaagctagc 4260
taacgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatgggacg cgccctgtag 4320
cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag 4380
cgccctagcg cccgctcctt tcgctttctt cccttccttt ctcgccacgt tcgccggctt 4440
tccccgtcaa gctctaaatc gggggctccc tttagggttc cgatttagtg ctttacggca 4500
cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga tggttcacgt agtgggccat cgccctgata 4560
gacggttttt cgccctttga cgttggagtc cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca 4620
aactggaaca acactcaacc ctatctcggt ctattctttt gatttataag ggattttgcc 4680
gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttaa 4740
caaaatatta acgcttacaa tttag 4765

<210> 82
<211> 40
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> FabLinkerCK-Fwd

<400> 82

gagcttcaac aggggagagt gctaattaat taataaggag 40

<210> 83
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> FabLinker-Rev

<400> 83
tgcggccgcc tgcgctacgg tagcaaagcc agccagtgcc ac 42

<210> 84
<211> 22
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi Sfi

<400> 84
tcgcggccca gccggccatg gc 22

<210> 85
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược Sfi

<400> 85
tgcggccggc ctggccga 18

<210> 86
<211> 4779
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vật truyền 4E10 pCAL

<400> 86
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480
gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540

caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac ggggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg 1860
agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcggaaga gcgcccaata cgcaaaccgc ctctccccgc gcgttggccg attcattaat 1980
gcagctggca cgacaggttt cccgactgga aagcgggcag tgagcgcaac gcaattaatg 2040
tgagttagct cactcattag gcaccccagg ctttacactt tatgcttccg gctcgtatgt 2100
tgtgtggaat tgtgagcgga taacaattga attaaggagg atataattat gaaatacctg 2160
ctgccgaccg cagccgctgg tctgctgctg ctcgcggccc agccggccat ggccgccggt 2220
gaaattgtct tgacgcaaag cccggggacc cagtcgctgt ccccgggaga gcgcgcgacc 2280
ctgtcatgtc gtgcgagtca aagtgtcggt aacaataaac tggcttggta ccagcaacgt 2340
cctgggcagg caccgcgctt actcatttac ggagcctctt cacgtcccag cggggtagcg 2400
gatcgtttct ccggttctgg cagcggcact gatttcacct taacaatctc gcgtctggaa 2460
ccggaagatt ttgccgtcta ttactgtcag caatacggcc agtccttgtc tacatttggc 2520
cagggaacga aagtggaggt aaaacgtacc gttgctgccc ccagtgtttt catctttcca 2580
ccgtcagacg agcagctgaa gtctggtacc gcaagtgtgg tttgcctcct gaataacttt 2640
tatcctcgcg aagcgaaagt tcagtggaag gtggataatg ccctgcagtc gggtaatagc 2700
caggaaagcg tgaccgaaca agattcaaaa gactccacat attctctgag ttcgactctt 2760
acgttaagca aagctgacta tgaaaagcac aaagtttatg catgcgaggt gacgcatcag 2820
ggtctttcca gcccagtaac taaatcattc aaccgcggcg aatgttaatt aataaggagg 2880
atataattat gaaaaagaca gctatcgcga ttgcagtggc actggctggt ttcgctaccg 2940
tagcccaggc ggccgcacag gtgcaactgg tgcagagtgg ggccgaagtt aaacgcccag 3000
gttcgtccgt aaccgtctca tgcaaggcca gcggtggctc tttctctacg tacgcgctgt 3060
cctgggttcg tcaggccccg ggtcgtggac ttgaatggat gggcggcgta ataccgctgc 3120
tcaccatcac taattacgca ccgcgtttcc agggccgcat tacaatcacc gcggaccgtt 3180
cgacctcaac ggcatatctc gagttaaact cactgcgtcc tgaagatacc gcagtgtatt 3240
actgcgctcg tgaaggtacc actggctggg gctggttggg taaaccgatt ggtgcgttcg 3300
cacattgggg gcaaggcaca cttgttactg tcagctctgc ctctacgaaa ggaccgagcg 3360
tctttccctt ggctccaagt agcaaatcaa cgagcggagg gacagccgcg ttaggatgtc 3420
tggtgaagga ctattttccg gaaccagtta ccgtcagttg gaactcgggc gcgttaactt 3480
ccggtgttca cacatttccc gctgttctgc aaagtagcgg tctgtattcc ctgtcctcag 3540
tagtgacagt tccttcgagt tctctgggca ctcagaccta tatttgcaat gtgaaccata 3600
aacctagcaa tacgaaagtg gataagaaag tagagccgaa atcttgtctg cgatcgcggc 3660
caggccggcc gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc gtacgacgtt ccggactacg 3720

cttctactag ttagaagggt ggtggctctg agggtggcgg ttctgagggt ggcggctctg 3780
agggaggcgg ttccggtggt ggctctggtt ccggtgattt tgattatgaa aagatggcaa 3840
acgctaataa gggggctatg accgaaaatg ccgatgaaaa cgcgctacag tctgacgcta 3900
aaggcaaact tgattctgtc gctactgatt acggtgctgc tatcgatggt ttcattggtg 3960
acgtttccgg ccttgctaat ggtaatggtg ctactggtga ttttgctggc tctaattccc 4020
aaatggctca agtcggtgac ggtgataatt caccttttaat gaataatttc cgtcaatatt 4080
taccttccct ccctcaatcg gttgaatgtc gccctttttgt ctttggcgct ggtaaaccat 4140
atgaattttc tattgattgt gacaaaataa acttattccg tggtgtcttt gcgtttcttt 4200
tatatgttgc caccttttatg tatgtatttt ctacgtttgc taacatactg cgtaataagg 4260
agtcttaagc tagctaacga tcgcccttcc caacagttgc gcagcctgaa tggcgaatgg 4320
gacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc 4380
gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc 4440
acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta aatcgggggc tccctttagg gttccgattt 4500
agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa cttgattagg gtgatggttc acgtagtggg 4560
ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt 4620
ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc aaccctatct cggtctattc ttttgattta 4680
taagggattt tgccgatttc ggcctattgg ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt 4740
aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgctt acaatttag 4779

<210> 87
<211> 25
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ LVKappa1/2

<400> 87
atgaggstcc cygctcagct gctgg 25

<210> 88
<211> 28
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ LVKappa3

<400> 88
ctcttcctcc tgctactctg gctcccag 28

<210> 89
<211> 25
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ LVKappa4

<400> 89
atttctctgt tgctctggat ctctg 25

<210> 90

<211> 26
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược VK-rev

<400> 90
gcactctccc ctgttgaagc tctttg 26

<210> 91
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ L-VH1

<400> 91
acaggtgccc actcccaggt gcag 24

<210> 92
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ L-VH3

<400> 92
aaggtgtcca gtgtgargtg cag 23

<210> 93
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ L-VH4/6

<400> 93
cccagatggg tcctgtccca ggtgcag 27

<210> 94
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 5′ L-VH5

<400> 94
caaggagtct gttccgaggt gcag 24

<210> 95
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi ngược 3' CgammaCH1

<400> 95
ggaaggtgtg cacgccgctg gtc 23

<210> 96
<211> 6
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vị trí cắt giới hạn SalI

<400> 96
gtcgac 6

<210> 97
<211> 32
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 3' SalIJH 1/2/4/5

<400> 97
tgcgaagtcg acgctgagga gacggtgacc ag 32

<210> 98
<211> 34
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 3' SalIJH3

<400> 98
tgcgaagtcg acgctgaaga gacggtgacc attg 34

<210> 99
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi xuôi 3' SalIJH6

<400> 99
tgcgaagtcg acgctgagga gacggtgacc gtg 33

<210> 100
<211> 118
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn liên kết Fab

<400> 100
gagcttcaac aggggagagt gctaattaat taataaggag gatataatta tgaaaaagac 60
agctatcgcg attgcagtgg cactggctgg ctttgctacc gtagcgcagg cggccgca 118

<210> 101
<211> 391
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mảnh CH1

<400> 101
gtcgaccaaa ggtccgtctg ttttcccgct ggctccgtct tctaaatcta cctctggtgg 60
taccgctgct ctgggttgcc tggttaaaga ctacttcccg gaaccggtta ccgtttcttg 120
gaactctggt gctctgacct ctggtgttca caccttcccg gctgttctgc agtcttctgg 180
tctgtactct ctgtcttctg ttgttaccgt tccgtcttct tctctgggta cccagaccta 240
catctgcaac gttaaccaca aaccgtctaa caccaaagtt gacaagaaag ttgaaccgaa 300
atcttgcctg cgatcgcggc caggccggcc gcaccatcac catcaccatg gcgcataccc 360
gtacgacgtt ccggactacg cttctactag t 391

<210> 102
<211> 5432
<212> ADN
<213> pCALM

<400> 102
atgcattagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga 60
gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca acgacccccg 120
cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg 180
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca 240
tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcattatgc 300
ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc 360
tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc 420
acggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcaccaaaa 480
tcaacgggac tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccca ttgacgcaaa tgggcggtag 540
gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctggttta gtgaaccgtc agatccgcta 600
gcgattacgc caagctcgaa attaaccctc actaaaggga acaaaagctg gagctccacc 660
gcggtggcgg ccgcccacca tggactggac ctggcggatc ctgttcctgg tggccgcggc 720
caccggggcc cacagcaaag ggaaagggaa aggggctagc accaagggcc ccagcgtgtt 780
ccccctggcc cccagcagca agagcaccag cggcggcacc gccgccctgg gctgcctggt 840
gaaggactac ttccccgagc ccgtgaccgt gagctggaac agcggcgccc tgaccagcgg 900

cgtgcacacc ttccccgccg tgctgcagag cagcggcctg tacagcctga gcagcgtggt 960
gaccgtgccc agcagcagcc tgggcaccca gacctacatc tgcaacgtga accacaagcc 1020
cagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga gcccaagagc tgcgacaaaa ctcacacatg 1080
cccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa 1140
acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggtc acatgcgtgg tggtggacgt 1200
gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg gacggcgtgg aggtgcataa 1260
tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg taccgggtgg tcagcgtcct 1320
caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac aagtgcaagg tctccaacaa 1380
agccctccca gcccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc 1440
acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac 1500
ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg gagtgggaga gcaatgggca 1560
gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct ccttcttcct 1620
ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag gggaacgtct tctcatgctc 1680
cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cacgcagaag agcctctccc tgtctccggg 1740
taaacgggcc aagcgggcac ccgtgaagca gaccctgaac ttcgacctgc tgaagctggc 1800
cggcgacgtg gagagcaacc ccggccccat gaggctccct gctcagctcc tggggctgct 1860
aatgctctgg gtccctggct cgagtgagaa agggaaaggg aaataaggta ccaggtaagt 1920
gtacccaatt cgccctatag tgagtcgtat tacaattcac tcgatcgccc ttcccaacag 1980
ttgcgcagcc tgaatggcga atggagatcc aatttttaag tgtataatgt gttaaactac 2040
tgattctaat tgtttgtgta ttttagattc acagtcccaa ggctcatttc aggcccctca 2100
gtcctcacag tctgttcatg atcataatca gccataccac atttgtagag gttttacttg 2160
ctttaaaaaa cctcccacac ctccccctga acctgaaaca taaaatgaat gcaattgttg 2220
ttgttaactt gtttattgca gcttataatg gttacaaata aagcaatagc atcacaaatt 2280
tcacaaataa agcatttttt tcactgcatt ctagttgtgg tttgtccaaa ctcatcaatg 2340
tatcttaacg cgtaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt aaatttttgt 2400
taaatcagct catttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatccctta taaatcaaaa 2460
gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc actattaaag 2520
aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg cccactacgt 2580
gaaccatcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact aaatcggaac 2640
cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaacgt ggcgagaaag 2700
gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc ggtcacgctg 2760
cgcgtaacca ccacacccgc cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgtc aggtggcact 2820
tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg 2880
tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagaat 2940
cctgaggcgg aaagaaccag ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga aagtccccag 3000
gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca accaggtgtg 3060
gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc aattagtcag 3120
caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc agttccgccc 3180
attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag gccgcctcgg 3240
cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc ttttgcaaag 3300
atcgatcaag agacaggatg aggatcgttt cgcatgattg aacaagatgg attgcacgca 3360
ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca acagacaatc 3420
ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggt tctttttgtc 3480
aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg gctatcgtgg 3540
ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga agcgggaagg 3600
gactggctgc tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca ccttgctcct 3660
gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgct tgatccggct 3720
acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat cgcatcgagc gagcacgtac tcggatggaa 3780
gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac gaagaacatc aggggctcgc gccagccgaa 3840
ctgttcgcca ggctcaaggc gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt gacccatggc 3900
gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt catcgactgt 3960
ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctacccg tgatattgct 4020
gaagaacttg gcggcgaatg ggctgaccgc ttcctcgtgc tttacggtat cgccgctccc 4080

```
gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt cttgacgagt tcttctgagc gggactctgg 4140
ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca acctgccatc acgagatttc gattccaccg 4200
ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg ggacgccggc tggatgatcc 4260
tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc tagggggagg ctaactgaaa 4320
cacggaagga gacaataccg gaaggaaccc gcgctatgac ggcaataaaa agacagaata 4380
aaacgcacgg tgttgggtcg tttgttcata aacgcggggt tcggtcccag ggctggcact 4440
ctgtcgatac cccaccgaga ccccattggg gccaatacgc ccgcgtttct tccttttccc 4500
caccccaccc cccaagttcg ggtgaaggcc cagggctcgc agccaacgtc ggggcggcag 4560
gccctgccat agcctcaggt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt 4620
aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac 4680
gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag 4740
atcctttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg 4800
tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact ggcttcagca 4860
gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga 4920
actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca 4980
gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc 5040
agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca 5100
ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa 5160
aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc 5220
caggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc 5280
gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg 5340
cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat 5400
cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cc                              5432
```

<210> 103
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi synagis VH

<400> 103

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
```

```
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 104
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền synagis VH

<400> 104

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

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 105
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VH CDR1

<400> 105
```
Thr Ser Gly Met Ser Val Gly
 1               5
```

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VH CDR2

<400> 106
```
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1               5                  10                  15
```

<210> 107
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VH CDR3

<400> 107
```
Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1               5                  10
```

<210> 108
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VL CHUỖI

<400> 108
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 109
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Miền synagis VL

<400> 109
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met

```
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 110
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VL CDR1

<400> 110
Lys Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 111
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VL CDR2

<400> 111
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Synagis VL CDR3

<400> 112
Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 113

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI AFFF VH

<400> 113

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

```
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 114
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN AFFF VH

<400> 114

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 115
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> AFFF VH CDR1

<400> 115

```
Thr Ala Gly Met Ser Val Gly
 1               5
```

<210> 116
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> AFFF VH CDR3

<400> 116
Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 117
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI AFFF VL

<400> 117
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 118
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN AFFF VL

<400> 118
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 119
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> AFFF VL CDR1

<400> 119
Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> AFFF VL CDR2

<400> 120
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 121

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

<220>
<223> AFFF VL CDR3

<400> 121
Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 122
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI P1212 VH

<400> 122
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115   120   125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145   150   155   160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165   170   175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180   185   190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195   200   205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210   215   220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225   230   235   240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245   250   255

```
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450


<210> 123
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P1212 VH

<400> 123
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 124
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P1212 VH CDR1

<400> 124
Thr Pro Gly Met Ser Val Gly
 1   5

<210> 125
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P1212 VH CDR2

<400> 125
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P1212 VH CDR3

<400> 126
Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 127
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI P1212 VL

<400> 127
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met

```
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 128
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P1212 VL

<400> 128

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 129

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

<220>
<223> P1212 VL CDR1

<400> 129
Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P1212 VL CDR2

<400> 130
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 131
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P12f4 VH CHUỖI

<400> 131
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115   120   125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

```
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 132
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P12f4 VH

<400> 132

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
```

```
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 133
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P12f4 VH CDR2

<400> 133
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15


<210> 134
<211> 208
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI P12f4 VL

<400> 134
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
```

```
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205


<210> 135
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P12f4 VL

<400> 135
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105


<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P12f4 VL CDR2

<400> 136
Asp Thr Arg Gly Leu Pro Ser
 1               5


<210> 137
<211> 450
<212> PRT
```

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI P11d4 VH

<400> 137

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
```

```
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 138
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P11d4 VH

<400> 138

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 139
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P11d4 VH CDR3

<400> 139

```
Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1               5                  10
```

<210> 140
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI P11d4 VL

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 141
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN P11d4 VL

<400> 141
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

```
        35                  40                  45
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P11d4 VL CDR1

<400> 142
Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 143
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> P11d4 VL CDR2

<400> 143
Asp Thr Met Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 144
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A1e9 VH

<400> 144

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
```

```
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 145
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A1e9 VH

<400> 145
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Pro
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 146
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A1e9 VL

<400> 146
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

```
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 147
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A1e9 VL

<400> 147

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1                5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 148
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A1e9 VL CDR2

<400> 148

```
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser
 1               5
```

<210> 149
<211> 450

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A12a6 VH

<400> 149

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
```

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 150
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A12a6 VH

<400> 150

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A12a6 VH CDR2

<400> 151

```
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15
```

<210> 152
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A12a6 VL

<400> 152
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 153
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A12a6 VL

<400> 153
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30

```
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 154
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A12a6 VL CDR1

<400> 154
Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 155
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A13c4 VH

<400> 155

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
```

```
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 156
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A13c4 VH

<400> 156

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
```

```
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 157
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A13c4 VH CDR2

<400> 157
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15


<210> 158
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A13c4 VL

<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
```

```
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 159
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A13c4 VL

<400> 159

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 160
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A13c4 VL CDR2

<400> 160

```
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser
 1               5
```

<210> 161

<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17d4 VH

<400> 161

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
```

```
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 162
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17d4 VH

<400> 162

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17d4 VH CDR2

<400> 163

```
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15
```

<210> 164
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17d4 VL

<400> 164
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 165
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17d4 VL

<400> 165
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met

```
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Phe Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 166
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17d4 VL CDR1

<400> 166
```
Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1               5                  10
```

<210> 167
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4 VH

<400> 167
```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
```

```
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450


<210> 168
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A4B4 VH

<400> 168
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
```

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 169
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4 VL

<400> 169
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 170
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A4B4 VL

<400> 170
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A4B4 VL CDR2

<400> 171
Asp Thr Phe Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 172
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A8c7 VH

<400> 172
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30

```
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
```

450

<210> 173
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A8c7 VH

<400> 173
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 174
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A8c7 VL

<400> 174
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

```
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 175
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A8c7 VL

<400> 175

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 176
<211> 451
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI IX-493L1FR VH

<400> 176

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
```

```
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Tyr Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu
        35                  40                  45
Glu Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro
    50                  55                  60
Ser Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln
65                  70                  75                  80
Val Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr
                85                  90                  95
Tyr Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
        115                 120                 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
    130                 135                 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145                 150                 155                 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
                165                 170                 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
            180                 185                 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
        195                 200                 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
```

Pro Gly Lys
450

<210> 177
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI IX-493L1FR VL

<400> 177
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 178
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN IX-493L1FR VL

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 179
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI M3H9 VH

<400> 179

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
```

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 180
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI M3H9 VL

<400> 180
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro

```
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 181
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN M3H9 VL

<400> 181

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 182
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI Y10H6 VH

<400> 182

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

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
```

435 440 445
Gly Lys
450

<210> 183
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI Y10H6 VL

<400> 183
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 184
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỄN Y10H6 VL

<400> 184

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Y10H6 VL CDR2

<400> 185
```
Asp Thr Arg Tyr Leu Ser Ser
 1               5
```

<210> 186
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI DG VH

<400> 186
```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
```

```
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 187
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN DG VH

<400> 187
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 188
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DG VH CDR3

<400> 188
Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 189
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI DG VL

<400> 189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95

```
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210> 190
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI AFFF(1) VH

<400> 190
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

```
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 191
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI AFFF(1) VL

<400> 191

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
```

```
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Phe Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 192
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN AFFF(1) VL

<400> 192

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Phe Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 193
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> AFFF(1) VL CDR3

<400> 193
Phe Gln Gly Ser Phe Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 194
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI 6H8 VH

<400> 194
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 195
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI 6H8 VL

<400> 195
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

```
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 196
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN 6H8 VL

<400> 196

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> 6H8 VL CDR2

<400> 197

```
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser
 1               5
```

<210> 198
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI L1-7E5 VH

<400> 198

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
```

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 199
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI L1-7E5 VL

<400> 199
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 200
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> MIỄN L1-7E5 VL

<400> 200

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Gly	Tyr	Met
			20					25					30		
His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr
		35					40					45			
Asp	Thr	Phe	Arg	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Asp
65					70					75					80
Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Phe	Gln	Gly	Ser	Gly	Tyr	Pro	Phe	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys						
			100					105							

<210> 201
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI L2-15B10 VH

<400> 201

Gln	Val	Thr	Leu	Arg	Glu	Ser	Gly	Pro	Ala	Leu	Val	Lys	Pro	Thr	Gln
1				5				10						15	
Thr	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Phe	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Ala
			20					25					30		
Gly	Met	Ser	Val	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Leu	Ala	Asp	Ile	Trp	Trp	Asp	Asp	Lys	Lys	Asp	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val
65					70					75					80
Val	Leu	Lys	Val	Thr	Asn	Met	Asp	Pro	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Asp	Met	Ile	Thr	Asn	Phe	Tyr	Phe	Asp	Val	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115					120					125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
	130					135					140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys

```
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 202
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI L2-15B10 VL

<400> 202

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

65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 203
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN L2-15B10 VL

<400> 203
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 204
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> L2-15B10 VL CDR2

<400> 204
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser
1 5

<210> 205
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A13a11 VH

<400> 205
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 206
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A13a11 VH MIỀN

<400> 206

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 207
<211> 214
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A13a11 VL

<400> 207
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Tyr Arg His Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100   105   110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115   120   125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130   135   140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145   150   155   160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165   170   175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
            180   185   190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
        195   200   205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A13a11 VL

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Tyr Arg His Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp

65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A13a11 VL CDR2

<400> 209
Asp Thr Tyr Arg His Ser Ser
1 5

<210> 210
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A1h5 VH

<400> 210
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

```
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

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

<220>
<223> CHUỖI A1h5 VL

<400> 211

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 212
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A1h5 VL

```
<400> 212
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1                  5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

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

<220>

<223> A1h5 VL CDR1

<400> 213
Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 214
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A1h5 VL CDR2

<400> 214
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 215
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4(1) VH

<400> 215
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115   120   125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130   135   140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145   150   155   160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165   170   175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180   185   190

```
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 216
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4(1) VL

<400> 216

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
```

```
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 217
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A4B4(1) VL

```
<400> 217
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1                  5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 218
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> A4B4(1) VL CDR2

<400> 218
Asp Thr Leu Leu Leu Asp Ser
1 5

<210> 219
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4L1 VH

<400> 219
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

```
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450


<210> 220
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4L1 VL

<400> 220
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
```

```
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 221
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A4B4L1 VL

<400> 221

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 222
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4-F25S VH

<400> 222

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
```

```
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 223
<211> 213
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A4B4-F25S VL

<400> 223
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100   105   110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115   120   125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130   135   140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145   150   155   160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165   170   175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180   185   190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195   200   205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210

<210> 224
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A4B4-F25S VL

<400> 224
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60

```
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105


<210> 225
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A4B4-F25S VL CDR2

<400> 225
Asp Thr Ser Phe Leu Asp Ser
 1               5


<210> 226
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 226
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1               5                  10                  15


<210> 227
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 227
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1               5                  10                  15


<210> 228
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
```

<223> VH CDR2

<400> 228
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 229
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 229
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 230
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 230
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 231
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 231
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 232
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 232
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 233
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 233
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 234
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 234
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 235
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 235
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 236
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR3

<400> 236
Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 237
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR3

<400> 237
Ser Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 238
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR3

<400> 238
Ser Met Ile Phe Asn Phe Tyr Phe Asp Val
 1   5   10

<210> 239
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 239
Lys Cys Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 240
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 240

Lys Cys Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 241
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 241
Lys Cys Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 242
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 242
Lys Leu Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 243
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 243
Lys Leu Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 244
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 244
Lys Leu Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 245
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 245
Lys Leu Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 246
Lys Leu Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 247
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 247
Lys Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 248
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 248
Lys Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 249
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 249
Lys Leu Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 250
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 250
Lys Cys Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 251
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 251
Lys Cys Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 252
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 252
Lys Cys Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 253
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 253
Lys Cys Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 254
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 254
Ser Leu Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 255
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 255
Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 256
Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 257
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 257
Ser Leu Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 258
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 258
Ser Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 259
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 259
Ser Cys Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 260
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 260
Ser Cys Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 261

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

<220>
<223> VL CDR1

<400> 261
Ser Cys Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 262
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 262
Ser Leu Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 263
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 263
Ser Leu Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 264
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 264
Ser Leu Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 265
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 265
Ser Leu Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 266
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 266
Ser Cys Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 267
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 267
Ser Cys Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 268
Ser Cys Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 269
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 269
Ser Cys Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 270
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 270
Lys Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 271
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 271
Lys Pro Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 272
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 272
Lys Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 273
Lys Pro Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 274
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 274
Lys Pro Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 275
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 275
Lys Pro Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 276
Lys Pro Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 277
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 277
Lys Pro Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 278
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 278
Ser Pro Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 279
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 279
Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 280
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 280
Ser Pro Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 281
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR1

<400> 281
Ser Pro Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 282
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 282
Ser Pro Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 283
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 283
Ser Pro Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 284
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 284
Ser Pro Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 285
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 285
Lys Ala Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 286
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 286
Lys Ala Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 287
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 287
Lys Ala Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 288
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 288
Lys Ala Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 289
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 289
Lys Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 290
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 290
Lys Ala Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 291
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 291
Lys Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 292
Lys Ala Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 293
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 293

Ser Ala Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 294
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 294
Ser Ala Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 295
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 295
Ser Ala Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 296
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 296
Ser Ala Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 297
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 297
Ser Ala Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 298
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 298
Leu Pro Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 299
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 299
Leu Pro Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 300
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 300
Leu Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 301
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 301
Leu Pro Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 302
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 302
Leu Cys Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 303
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 303
Leu Cys Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 304
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 304
Leu Cys Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 305
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 305
Leu Cys Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 306
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 306
Leu Pro Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 307
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 307
Leu Pro Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 308
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 308
Leu Pro Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 309
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 309
Leu Pro Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 310
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 310
Leu Cys Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 311
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 311
Leu Cys Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 312
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 312
Leu Cys Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 313
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 313
Leu Cys Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 314

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

<220>
<223> VL CDR1

<400> 314
Ser Ala Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 315
Asp Thr Ser Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 316
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 316
Asp Thr Ser Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 317
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 317
Asp Thr Lys Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 318
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 318
Asp Thr Phe Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 319
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 319
Asp Thr Phe Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 320
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 320
Asp Thr Phe Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 321
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 321
Asp Thr Ser Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 322
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 322
Asp Thr Ser Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 323
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 323
Asp Thr Ser Gly Leu Pro Ser
 1   5

<210> 324
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 324
Asp Thr Arg Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 325
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 325
Asp Thr Arg Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 326
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 326
Asp Thr Arg Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 327
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 327
Asp Thr Met Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 328
Asp Thr Ser Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 329
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 329
Asp Thr Ser Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 330
Asp Thr Ser Leu Leu Asp Ser
 1   5

<210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 331
Asp Thr Ser Lys Leu Asp Ser
 1   5

<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 332
Asp Thr Leu Lys Leu Asp Ser
 1   5

<210> 333
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 333
Asp Thr Leu Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 334
Asp Thr Leu Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 335
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 335
Asp Thr Ser Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 336
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 336
Asp Thr Ser Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 337
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 337
Asp Thr Ser Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 338
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 338
Asp Thr Ser Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 339
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 339
Asp Thr Ser Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 340
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 340
Asp Thr Ser Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 341
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 341
Asp Thr Ser Tyr Gln Ser Ser
 1   5

<210> 342
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 342
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 343
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 343
Asp Thr Met Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 344
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 344
Asp Thr Met Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 345
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 345
Asp Thr Met Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 346

Asp Thr Met Tyr Leu Ser Ser
1 5

<210> 347
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 347
Asp Thr Met Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 348
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 348
Asp Thr Met Lys Leu Ser Ser
1 5

<210> 349
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 349
Asp Thr Ser Lys Leu Ser Ser
1 5

<210> 350
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 350
Asp Thr Arg Tyr Gln Ala Ser

1 5

<210> 351
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 351
Asp Thr Arg Lys Gln Ala Ser
1 5

<210> 352
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 352
Asp Thr Arg Lys Gln Ser Ser
1 5

<210> 353
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 353
Asp Thr Arg Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 354
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 354
Asp Thr Arg Lys Leu Ser Ser
1 5

<210> 355
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 355
Asp Thr Arg Tyr Leu Ala Ser
1 5

<210> 356
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI H3-3F4 VH

<400> 356
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 357
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN H3-3F4 VH

<400> 357
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

```
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 358
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI H3-3F4 VL

<400> 358
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210


<210> 359
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN H3-3F4 VL

<400> 359
```

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 360
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 360
```
Asp Thr Arg Tyr Gln Ser Ser
 1               5
```

<210> 361
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> M3H9 VL CDR2

<400> 361
```
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser
 1               5
```

<210> 362
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỄN IX-493L1FR VH

<400> 362
```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
```

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Ser Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 363
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A3e2 VH

<400> 363
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Gly Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 364
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A3e2 VH

<400> 364

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

Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 365
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A3e2 VH CDR2

<400> 365
Asp Ile Trp Trp Gly Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 366
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A3e2 VL

<400> 366
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

```
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 367
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A3e2 VL

<400> 367

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A3e2 VL CDR2

<400> 368

```
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser
 1               5
```

<210> 369
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A14a4 VH

<400> 369

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
```

```
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
```

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Lys
450

<210> 370
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A14a4 VH

<400> 370
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Ser Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 371
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A14a4 VH CDR3

<400> 371
Asp Met Ile Thr Asn Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 372
<211> 197
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A14a4 VL

<400> 372
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
1 5 10 15
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
20 25 30
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
35 40 45
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
50 55 60
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
65 70 75 80
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
85 90 95
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
100 105 110
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
115 120 125
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
130 135 140
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
145 150 155 160
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
165 170 175
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
180 185 190
Asn Arg Gly Glu Cys
195

<210> 373
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A14a4 VL

<400> 373
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 374
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A14a4 VL CDR1

<400> 374
Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 375
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A14a4 VL CDR2

<400> 375
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 376
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A16b4 VH

<400> 376
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20   25   30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115   120   125

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 377
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A16b4 VH

<400> 377

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 378
<211> 197
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A16b4 VL

<400> 378
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
 1               5                  10                  15
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
            20                  25                  30
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
        35                  40                  45
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
    50                  55                  60
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
65                  70                  75                  80
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
                85                  90                  95
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
            100                 105                 110
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
        115                 120                 125
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
    130                 135                 140
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
145                 150                 155                 160
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
                165                 170                 175
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
            180                 185                 190
Asn Arg Gly Glu Cys
        195
```

<210> 379
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A16b4 VL

<400> 379
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20   25   30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35   40   45
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65   70   75   80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85   90   95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 380
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A16b4 VL CDR1

<400> 380
Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 381
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A16b4 VL CDR2

<400> 381
Asp Thr Met Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 382
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17b5 VH

<400> 382
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 383
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17b5 VH

<400> 383

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys His Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 384
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17b5 VL

<400> 384

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

```
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 385
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17b5 VL

<400> 385

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 386
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17b5 VLCDR2

<400> 386
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser
1 5

<210> 387
<211> 450
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17f5 VH

<400> 387
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
20 25 30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445
Gly Lys
    450
```

<210> 388
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17f5 VH

<400> 388

```
Gln Val Thr Leu Arg Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ala
            20                  25                  30
Gly Met Ser Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Asp Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65                  70                  75                  80
Val Leu Lys Val Thr Asn Met Asp Pro Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Met Ile Phe Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
```

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 389
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17f5 VH CDR2

<400> 389
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Lys Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
1 5 10 15

<210> 390
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17f5 VL

<400> 390
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 391
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỀN A17f5 VL

<400> 391
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met
20 25 30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
35 40 45
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65 70 75 80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 392
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17f5 VL CDR2

<400> 392
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser
1 5

<210> 393
<211> 213
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CHUỖI A17h4 VL

<400> 393
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met

```
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
            100                 105                 110
Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
    130                 135                 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145                 150                 155                 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
            180                 185                 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
        195                 200                 205
Asn Arg Gly Glu Cys
    210
```

<210> 394
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MIỄN A17h4 VL

```
<400> 394
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met
            20                  25                  30
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
        35                  40                  45
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Asp
65                  70                  75                  80
Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly Ser Gly Tyr Pro Phe Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 395

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

<220>
<223> A17h4 VL CDR1

<400> 395
Ser Pro Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 396
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> A17h4 VL CDR2

<400> 396
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 397
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 397
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 398
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 398
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 399
<211> 16

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 399
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 400
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 400
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 401
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 401
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 402
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 402
Asp Ile Trp Trp Asp Asp Lys Gly Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 403
<211> 16
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 403
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 404
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 404
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 405
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 405
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 406
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 406
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly His Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 407
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 407
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1   5   10   15

<210> 408
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VH CDR2

<400> 408
Asp Ile Trp Trp Asp Gly Lys Gly Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asp
 1   5   10   15

<210> 409
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 409
Lys Cys Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 410
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 410
Lys Cys Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 411
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 411
Lys Cys Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 412
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 412
Lys Cys Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 413
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 413
Lys Cys Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 414
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 414
Lys Cys Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 415
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR1

<400> 415
Lys Cys Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 416
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 416
Lys Cys Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 417
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 417
Lys Cys Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 418
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 418
Lys Cys Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 419
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 419
Lys Ala Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 420
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 420
Ser Cys Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 421
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 421
Ser Cys Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 422
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 422
Ser Cys Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 423
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 423
Ser Cys Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 424
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 424
Ser Cys Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 425
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 425
Ser Cys Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 426
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 426
Ser Cys Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 427
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 427

Ser Cys Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 428
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 428
Ser Cys Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 429
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 429
Ser Cys Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 430
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 430
Ser Ala Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 431
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 431
Leu Cys Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 432
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 432
Leu Cys Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 433
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 433
Leu Cys Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 434
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 434
Leu Cys Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 435
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 435
Leu Cys Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 436
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 436
Leu Cys Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 437
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 437
Leu Cys Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 438
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 438
Leu Cys Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 439
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 439
Leu Cys Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 440
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 440
Leu Cys Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 441
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 441
Leu Ala Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 442
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 442
Leu Ala Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 443
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 443
Leu Ala Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 444
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 444
Leu Ala Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 445
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 445
Lys Ala Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 446
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 446
Lys Ala Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 447
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 447
Lys Ala Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 448

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

<220>
<223> VL CDR1

<400> 448
Lys Ala Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 449
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 449
Lys Ala Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 450
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 450
Lys Ala Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 451
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 451
Lys Ala Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 452
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 452
Lys Ala Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 453
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 453
Lys Ala Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 454
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 454
Lys Leu Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 455
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 455
Lys Leu Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 456
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 456
Lys Leu Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 457
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 457
Lys Leu Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 458
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 458
Lys Leu Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 459
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 459
Lys Leu Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 460
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 460
Lys Leu Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 461
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 461
Lys Leu Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 462
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 462
Lys Leu Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 463
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 463
Lys Leu Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 464
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 464
Lys Pro Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 465
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 465
Lys Pro Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 466
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 466
Lys Pro Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 467
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 467
Lys Pro Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 468
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR1

<400> 468
Lys Pro Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 469
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 469
Lys Pro Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 470
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 470
Lys Pro Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 471
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 471
Lys Pro Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 472
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 472
Lys Pro Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 473
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 473
Lys Pro Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 474
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 474
Ser Ala Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 475
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 475
Ser Ala Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 476
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 476
Ser Ala Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 477
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 477
Ser Ala Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 478
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 478
Ser Ala Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 479
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 479
Ser Ala Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 480
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 480

Ser Ala Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 481
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 481
Ser Ala Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 482
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 482
Ser Ala Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 483
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 483
Ser Leu Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 484
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 484
Ser Leu Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 485
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 485
Ser Leu Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 486
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 486
Ser Leu Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 487
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 487
Ser Leu Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 488
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 488
Ser Leu Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 489
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 489
Ser Leu Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 490
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 490
Ser Leu Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 491
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 491
Ser Leu Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 492
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 492
Ser Leu Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 493
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 493
Ser Pro Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 494
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 494
Ser Pro Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 495
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 495
Ser Pro Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 496
Ser Pro Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 497
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 497
Ser Pro Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 498
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 498
Ser Pro Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 499
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 499
Ser Pro Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 500
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 500
Ser Pro Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 501

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

<220>
<223> VL CDR1

<400> 501
Ser Pro Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 502
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 502
Ser Pro Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 503
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 503
Leu Ala Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 504
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 504
Leu Ala Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 505
<211> 10

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 505
Leu Ala Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 506
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 506
Leu Ala Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 507
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 507
Leu Ala Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 508
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 508
Leu Ala Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 509
<211> 10
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 509
Leu Ala Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 510
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 510
Leu Ala Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 511
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 511
Leu Ala Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 512
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 512
Leu Ala Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 513
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 513
Leu Ala Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 514
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 514
Leu Ala Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 515
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 515
Leu Ala Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 516
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 516
Leu Ala Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 517
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 517
Leu Leu Gln Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 518
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 518
Leu Leu Gln Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 519
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 519
Leu Leu Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 520
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 520
Leu Leu Gln Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 521
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR1

<400> 521
Leu Leu Gln Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 522
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 522
Leu Leu Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 523
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 523
Leu Leu Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 524
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 524
Leu Leu Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 525
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 525
Leu Leu Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 526
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 526
Leu Leu Ser Leu Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 527
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 527
Leu Leu Ser Leu Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 528
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 528
Leu Leu Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 529
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 529
Leu Leu Ser Ser Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 530
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 530
Leu Leu Ser Ser Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 531
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 531
Leu Leu Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 532
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 532
Leu Leu Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 533
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 533

Leu Leu Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 534
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 534
Leu Leu Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 535
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 535
Leu Pro Gln Leu Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 536
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 536
Leu Pro Gln Ser Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 537
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 537
Leu Pro Gln Val Ser Val Gly Tyr Met His

1 5 10

<210> 538
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 538
Leu Pro Gln Val Arg Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 539
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 539
Leu Pro Gln Val Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 540
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 540
Leu Pro Ser Leu Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 541
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 541
Leu Pro Ser Ser Phe Val Gly Tyr Met His
1 5 10

<210> 542
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 542
Leu Pro Ser Val Ser Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 543
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 543
Leu Pro Ser Val Arg Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR1

<400> 544
Leu Pro Ser Val Phe Val Gly Tyr Met His
 1   5   10

<210> 545
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 545
Asp Thr Ser Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 546
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 546
Asp Thr Ser Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 547
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 547
Asp Thr Ser Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 548
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 548
Asp Thr Phe Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 549
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 549
Asp Thr Phe Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 550
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 550
Asp Thr Phe Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 551
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 551
Asp Thr Tyr Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 552
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 552
Asp Thr Tyr Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 553
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 553
Asp Thr Tyr Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 554

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 554
Asp Thr Tyr Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 555
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 555
Asp Thr Tyr Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 556
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 556
Asp Thr Arg Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 557
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 557
Asp Thr Arg Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 558
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 558
Asp Thr Arg Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 559
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 559
Asp Thr Met Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 560
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 560
Asp Thr Met Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 561
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 561
Asp Thr Met Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 562
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 562
Asp Thr Lys Lys Leu Ala Ser
 1   5

<210> 563
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 563
Asp Thr Lys Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 564
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 564
Asp Thr Lys Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 565
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 565
Asp Thr Lys Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 566
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 566
Asp Thr Lys Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 567
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 567
Asp Thr Leu Lys Leu Ser Ser
 1   5

<210> 568
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 568
Asp Thr Leu Lys Leu Lys Ser
 1   5

<210> 569
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 569
Asp Thr Leu Lys Leu Arg Ser
 1   5

<210> 570
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 570
Asp Thr Leu Lys Leu His Ser
 1   5

<210> 571
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 571
Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser
 1   5

<210> 572
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 572
Asp Thr Ser Lys His Ala Ser
 1   5

<210> 573
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 573
Asp Thr Ser Lys His Ser Ser
 1   5

<210> 574
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 574
Asp Thr Ser Lys His Lys Ser
 1   5

<210> 575
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 575
Asp Thr Ser Lys His Arg Ser
 1   5

<210> 576
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 576
Asp Thr Ser Lys His His Ser
 1   5

<210> 577
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 577
Asp Thr Ser Lys His Pro Ser
 1   5

<210> 578
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 578
Asp Thr Ser Lys His Thr Ser
1 5

<210> 579
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 579
Asp Thr Ser Lys His Asp Ser
1 5

<210> 580
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 580
Asp Thr Ser Lys Gln Lys Ser
1 5

<210> 581
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 581
Asp Thr Ser Lys Gln Arg Ser
1 5

<210> 582
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 582
Asp Thr Ser Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 583
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 583
Asp Thr Ser Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 584
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 584
Asp Thr Ser Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 585
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 585
Asp Thr Ser Lys Gln Asp Ser
 1   5

<210> 586
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 586

Asp Thr Ser Gly Leu Ser Ser
1 5

<210> 587
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 587
Asp Thr Ser Gly Leu Lys Ser
1 5

<210> 588
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 588
Asp Thr Ser Gly Leu Arg Ser
1 5

<210> 589
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 589
Asp Thr Ser Gly Leu His Ser
1 5

<210> 590
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 590
Asp Thr Ser Gly Leu Thr Ser

1 5

<210> 591
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 591
Asp Thr Ser Gly Leu Asp Ser
1 5

<210> 592
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 592
Asp Thr Ser Gly His Ala Ser
1 5

<210> 593
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 593
Asp Thr Ser Gly His Ser Ser
1 5

<210> 594
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 594
Asp Thr Ser Gly His Lys Ser
1 5

<210> 595
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 595
Asp Thr Ser Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 596
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 596
Asp Thr Ser Gly His His Ser
 1   5

<210> 597
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 597
Asp Thr Ser Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 598
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 598
Asp Thr Ser Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 599
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 599
Asp Thr Ser Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 600
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 600
Asp Thr Ser Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 601
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 601
Asp Thr Ser Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 602
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 602
Asp Thr Phe Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 603
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 603
Asp Thr Phe Lys Leu Thr Ser
 1   5

<210> 604
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 604
Asp Thr Phe Lys Leu Asp Ser
 1   5

<210> 605
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 605
Asp Thr Phe Lys His Ala Ser
 1   5

<210> 606
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 606
Asp Thr Phe Lys His Ser Ser
 1   5

<210> 607

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 607
Asp Thr Phe Lys His Lys Ser
 1   5

<210> 608
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 608
Asp Thr Phe Lys His Arg Ser
 1   5

<210> 609
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 609
Asp Thr Phe Lys His His Ser
 1   5

<210> 610
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 610
Asp Thr Phe Lys His Pro Ser
 1   5

<210> 611
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 611
Asp Thr Phe Lys His Thr Ser
 1   5

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 612
Asp Thr Phe Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 613
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 613
Asp Thr Phe Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 614
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 614
Asp Thr Phe Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 615
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 615
Asp Thr Phe Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 616
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 616
Asp Thr Phe Lys Gln Arg Ser
 1   5

<210> 617
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 617
Asp Thr Phe Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 618
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 618
Asp Thr Phe Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 619
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 619
Asp Thr Phe Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 620
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 620
Asp Thr Phe Lys Gln Asp Ser
 1   5

<210> 621
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 621
Asp Thr Phe Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 622
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 622
Asp Thr Phe Gly Leu Ser Ser
 1   5

<210> 623
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 623
Asp Thr Phe Gly Leu Lys Ser
 1   5

<210> 624
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 624
Asp Thr Phe Gly Leu Arg Ser
 1   5

<210> 625
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 625
Asp Thr Phe Gly Leu His Ser
 1   5

<210> 626
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 626
Asp Thr Phe Gly Leu Pro Ser
 1   5

<210> 627
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 627
Asp Thr Phe Gly Leu Thr Ser
 1   5

<210> 628
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 628
Asp Thr Phe Gly Leu Asp Ser
 1   5

<210> 629
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 629
Asp Thr Phe Gly His Ala Ser
 1   5

<210> 630
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 630
Asp Thr Phe Gly His Ser Ser
 1   5

<210> 631
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 631
Asp Thr Phe Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 632
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 632
Asp Thr Phe Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 633
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 633
Asp Thr Phe Gly His His Ser
 1   5

<210> 634
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 634
Asp Thr Phe Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 635
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 635
Asp Thr Phe Gly His Thr Ser
1 5

<210> 636
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 636
Asp Thr Phe Gly His Asp Ser
1 5

<210> 637
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 637
Asp Thr Phe Gly Gln Ala Ser
1 5

<210> 638
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 638
Asp Thr Phe Gly Gln Ser Ser
1 5

<210> 639
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 639

Asp Thr Tyr Lys Leu Pro Ser
1 5

<210> 640
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 640
Asp Thr Tyr Lys Leu Thr Ser
1 5

<210> 641
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 641
Asp Thr Tyr Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 642
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 642
Asp Thr Tyr Lys His Ala Ser
1 5

<210> 643
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 643
Asp Thr Tyr Lys His Ser Ser

1 5

<210> 644
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 644
Asp Thr Tyr Lys His Lys Ser
1 5

<210> 645
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 645
Asp Thr Tyr Lys His Arg Ser
1 5

<210> 646
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 646
Asp Thr Tyr Lys His His Ser
1 5

<210> 647
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 647
Asp Thr Tyr Lys His Pro Ser
1 5

<210> 648
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 648
Asp Thr Tyr Lys His Thr Ser
 1   5

<210> 649
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 649
Asp Thr Tyr Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 650
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 650
Asp Thr Tyr Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 651
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 651
Asp Thr Tyr Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 652
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 652
Asp Thr Tyr Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 653
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 653
Asp Thr Tyr Lys Gln Arg Ser
 1   5

<210> 654
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 654
Asp Thr Tyr Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 655
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 655
Asp Thr Tyr Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 656
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 656
Asp Thr Tyr Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 657
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 657
Asp Thr Tyr Lys Gln Asp Ser
 1   5

<210> 658
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 658
Asp Thr Tyr Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 659
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 659
Asp Thr Tyr Gly Leu Ser Ser
 1   5

<210> 660

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 660
Asp Thr Tyr Gly Leu Lys Ser
 1   5

<210> 661
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 661
Asp Thr Tyr Gly Leu Arg Ser
 1   5

<210> 662
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 662
Asp Thr Tyr Gly Leu His Ser
 1   5

<210> 663
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 663
Asp Thr Tyr Gly Leu Pro Ser
 1   5

<210> 664
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 664
Asp Thr Tyr Gly Leu Thr Ser
 1   5

<210> 665
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 665
Asp Thr Tyr Gly Leu Asp Ser
 1   5

<210> 666
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 666
Asp Thr Tyr Gly His Ala Ser
 1   5

<210> 667
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 667
Asp Thr Tyr Gly His Ser Ser
 1   5

<210> 668
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 668
Asp Thr Tyr Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 669
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 669
Asp Thr Tyr Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 670
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 670
Asp Thr Tyr Gly His His Ser
 1   5

<210> 671
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 671
Asp Thr Tyr Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 672
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 672
Asp Thr Tyr Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 673
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 673
Asp Thr Tyr Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 674
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 674
Asp Thr Tyr Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 675
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 675
Asp Thr Tyr Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 676
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 676
Asp Thr Arg Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 677
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 677
Asp Thr Arg Lys Leu Thr Ser
 1   5

<210> 678
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 678
Asp Thr Arg Lys Leu Asp Ser
 1   5

<210> 679
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 679
Asp Thr Arg Lys His Ala Ser
 1   5

<210> 680
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 680
Asp Thr Arg Lys His Ser Ser
 1   5

<210> 681
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 681
Asp Thr Arg Lys His Lys Ser
 1   5

<210> 682
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 682
Asp Thr Arg Lys His Arg Ser
 1   5

<210> 683
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 683
Asp Thr Arg Lys His His Ser
 1   5

<210> 684
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 684
Asp Thr Arg Lys His Pro Ser
 1   5

<210> 685
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 685
Asp Thr Arg Lys His Thr Ser
 1   5

<210> 686
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 686
Asp Thr Arg Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 687
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 687
Asp Thr Arg Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 688
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 688
Asp Thr Arg Lys Gln Arg Ser
 1   5

<210> 689
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 689
Asp Thr Arg Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 690
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 690
Asp Thr Arg Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 691
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 691
Asp Thr Arg Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 692
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 692

Asp Thr Arg Lys Gln Asp Ser
1 5

<210> 693
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 693
Asp Thr Arg Gly Leu Ser Ser
1 5

<210> 694
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 694
Asp Thr Arg Gly Leu Lys Ser
1 5

<210> 695
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 695
Asp Thr Arg Gly Leu Arg Ser
1 5

<210> 696
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 696
Asp Thr Arg Gly Leu His Ser

1 5

<210> 697
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 697
Asp Thr Arg Gly Leu Thr Ser
1 5

<210> 698
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 698
Asp Thr Arg Gly Leu Asp Ser
1 5

<210> 699
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 699
Asp Thr Arg Gly His Ala Ser
1 5

<210> 700
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 700
Asp Thr Arg Gly His Ser Ser
1 5

<210> 701
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 701
Asp Thr Arg Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 702
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 702
Asp Thr Arg Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 703
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 703
Asp Thr Arg Gly His His Ser
 1   5

<210> 704
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 704
Asp Thr Arg Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 705
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 705
Asp Thr Arg Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 706
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 706
Asp Thr Arg Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 707
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 707
Asp Thr Arg Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 708
Asp Thr Arg Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 709
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 709
Asp Thr Met Lys Leu Pro Ser
1 5

<210> 710
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 710
Asp Thr Met Lys Leu Thr Ser
1 5

<210> 711
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 711
Asp Thr Met Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 712
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 712
Asp Thr Met Lys His Ala Ser
1 5

<210> 713

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 713
Asp Thr Met Lys His Ser Ser
 1   5

<210> 714
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 714
Asp Thr Met Lys His Lys Ser
 1   5

<210> 715
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 715
Asp Thr Met Lys His Arg Ser
 1   5

<210> 716
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 716
Asp Thr Met Lys His His Ser
 1   5

<210> 717
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 717
Asp Thr Met Lys His Pro Ser
 1   5

<210> 718
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 718
Asp Thr Met Lys His Thr Ser
 1   5

<210> 719
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 719
Asp Thr Met Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 720
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 720
Asp Thr Met Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 721
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 721
Asp Thr Met Lys Gln Arg Ser
 1   5

<210> 722
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 722
Asp Thr Met Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 723
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 723
Asp Thr Met Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 724
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 724
Asp Thr Met Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 725
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 725
Asp Thr Met Lys Gln Asp Ser
 1   5

<210> 726
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 726
Asp Thr Met Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 727
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 727
Asp Thr Met Gly Leu Ser Ser
 1   5

<210> 728
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 728
Asp Thr Met Gly Leu Lys Ser
 1   5

<210> 729
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 729
Asp Thr Met Gly Leu Arg Ser
 1   5

<210> 730
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 730
Asp Thr Met Gly Leu His Ser
 1   5

<210> 731
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 731
Asp Thr Met Gly Leu Pro Ser
 1   5

<210> 732
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 732
Asp Thr Met Gly Leu Thr Ser
 1   5

<210> 733
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 733
Asp Thr Met Gly Leu Asp Ser
 1   5

<210> 734
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 734
Asp Thr Met Gly His Ala Ser
 1   5

<210> 735
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 735
Asp Thr Met Gly His Ser Ser
 1   5

<210> 736
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 736
Asp Thr Met Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 737
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 737
Asp Thr Met Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 738
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 738
Asp Thr Met Gly His His Ser
 1   5

<210> 739
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 739
Asp Thr Met Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 740
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 740
Asp Thr Met Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 741
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 741
Asp Thr Met Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 742
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 742
Asp Thr Met Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 743
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 743
Asp Thr Met Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 744
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 744
Asp Thr Lys Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 745
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 745

Asp Thr Lys Lys Leu Thr Ser
1 5

<210> 746
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 746
Asp Thr Lys Lys Leu Asp Ser
1 5

<210> 747
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 747
Asp Thr Lys Lys His Ala Ser
1 5

<210> 748
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 748
Asp Thr Lys Lys His Ser Ser
1 5

<210> 749
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 749
Asp Thr Lys Lys His Lys Ser

1 5

<210> 750
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 750
Asp Thr Lys Lys His Arg Ser
1 5

<210> 751
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 751
Asp Thr Lys Lys His His Ser
1 5

<210> 752
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 752
Asp Thr Lys Lys His Pro Ser
1 5

<210> 753
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 753
Asp Thr Lys Lys His Thr Ser
1 5

<210> 754
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 754
Asp Thr Lys Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 755
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 755
Asp Thr Lys Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 756
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 756
Asp Thr Lys Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 757
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 757
Asp Thr Lys Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 758
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 758
Asp Thr Lys Lys Gln Arg Ser
1 5

<210> 759
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 759
Asp Thr Lys Lys Gln His Ser
1 5

<210> 760
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 760
Asp Thr Lys Lys Gln Pro Ser
1 5

<210> 761
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 761
Asp Thr Lys Lys Gln Thr Ser
1 5

<210> 762
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 762
Asp Thr Lys Lys Gln Asp Ser
 1   5

<210> 763
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 763
Asp Thr Lys Gly Leu Ala Ser
 1   5

<210> 764
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 764
Asp Thr Lys Gly Leu Ser Ser
 1   5

<210> 765
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 765
Asp Thr Lys Gly Leu Lys Ser
 1   5

<210> 766

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 766
Asp Thr Lys Gly Leu Arg Ser
 1   5

<210> 767
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 767
Asp Thr Lys Gly Leu His Ser
 1   5

<210> 768
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 768
Asp Thr Lys Gly Leu Pro Ser
 1   5

<210> 769
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 769
Asp Thr Lys Gly Leu Thr Ser
 1   5

<210> 770
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 770
Asp Thr Lys Gly Leu Asp Ser
 1   5

<210> 771
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 771
Asp Thr Lys Gly His Ala Ser
 1   5

<210> 772
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 772
Asp Thr Lys Gly His Ser Ser
 1   5

<210> 773
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 773
Asp Thr Lys Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 774
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 774
Asp Thr Lys Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 775
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 775
Asp Thr Lys Gly His His Ser
 1   5

<210> 776
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 776
Asp Thr Lys Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 777
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 777
Asp Thr Lys Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 778
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 778
Asp Thr Lys Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 779
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 779
Asp Thr Lys Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 780
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 780
Asp Thr Lys Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 781
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 781
Asp Thr Leu Lys Leu Pro Ser
 1   5

<210> 782
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 782
Asp Thr Leu Lys Leu Thr Ser
 1   5

<210> 783
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 783
Asp Thr Leu Lys His Ala Ser
 1   5

<210> 784
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 784
Asp Thr Leu Lys His Ser Ser
 1   5

<210> 785
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 785
Asp Thr Leu Lys His Lys Ser
 1   5

<210> 786
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 786
Asp Thr Leu Lys His Arg Ser
 1   5

<210> 787
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 787
Asp Thr Leu Lys His His Ser
 1   5

<210> 788
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 788
Asp Thr Leu Lys His Pro Ser
 1   5

<210> 789
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 789
Asp Thr Leu Lys His Thr Ser
 1   5

<210> 790
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 790
Asp Thr Leu Lys His Asp Ser
 1   5

<210> 791
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 791
Asp Thr Leu Lys Gln Ala Ser
 1   5

<210> 792
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 792
Asp Thr Leu Lys Gln Ser Ser
 1   5

<210> 793
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 793
Asp Thr Leu Lys Gln Lys Ser
 1   5

<210> 794
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 794
Asp Thr Leu Lys Gln Arg Ser
 1   5

<210> 795
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 795
Asp Thr Leu Lys Gln His Ser
 1   5

<210> 796
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 796
Asp Thr Leu Lys Gln Pro Ser
 1   5

<210> 797
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 797
Asp Thr Leu Lys Gln Thr Ser
 1   5

<210> 798
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 798

Asp Thr Leu Lys Gln Asp Ser
1 5

<210> 799
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 799
Asp Thr Leu Gly Leu Ala Ser
1 5

<210> 800
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 800
Asp Thr Leu Gly Leu Ser Ser
1 5

<210> 801
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 801
Asp Thr Leu Gly Leu Lys Ser
1 5

<210> 802
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 802
Asp Thr Leu Gly Leu Arg Ser

1 5

<210> 803
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 803
Asp Thr Leu Gly Leu His Ser
1 5

<210> 804
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 804
Asp Thr Leu Gly Leu Pro Ser
1 5

<210> 805
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 805
Asp Thr Leu Gly Leu Thr Ser
1 5

<210> 806
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 806
Asp Thr Leu Gly Leu Asp Ser
1 5

<210> 807
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 807
Asp Thr Leu Gly His Ala Ser
 1   5

<210> 808
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 808
Asp Thr Leu Gly His Ser Ser
 1   5

<210> 809
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 809
Asp Thr Leu Gly His Lys Ser
 1   5

<210> 810
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 810
Asp Thr Leu Gly His Arg Ser
 1   5

<210> 811
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 811
Asp Thr Leu Gly His His Ser
 1   5

<210> 812
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 812
Asp Thr Leu Gly His Pro Ser
 1   5

<210> 813
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 813
Asp Thr Leu Gly His Thr Ser
 1   5

<210> 814
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 814
Asp Thr Leu Gly His Asp Ser
 1   5

<210> 815
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 815
Asp Thr Leu Gly Gln Ala Ser
 1   5

<210> 816
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 816
Asp Thr Leu Gly Gln Ser Ser
 1   5

<210> 817
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 817
Asp Thr Ser Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 818
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 818
Asp Thr Ser Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 819

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 819
Asp Thr Ser Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 820
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 820
Asp Thr Ser Gly Gln Pro Ser
 1   5

<210> 821
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 821
Asp Thr Ser Gly Gln Thr Ser
 1   5

<210> 822
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 822
Asp Thr Ser Gly Gln Asp Ser
 1   5

<210> 823
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 823
Asp Thr Ser Arg Leu Ser Ser
 1   5

<210> 824
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 824
Asp Thr Ser Arg Leu Lys Ser
 1   5

<210> 825
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 825
Asp Thr Ser Arg Leu Arg Ser
 1   5

<210> 826
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 826
Asp Thr Ser Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 827
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 827
Asp Thr Ser Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 828
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 828
Asp Thr Ser Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 829
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 829
Asp Thr Ser Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 830
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 830
Asp Thr Ser Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 831
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 831
Asp Thr Ser Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 832
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 832
Asp Thr Ser Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 833
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 833
Asp Thr Ser Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 834
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 834
Asp Thr Ser Arg His His Ser
 1   5

<210> 835
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 835
Asp Thr Ser Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 836
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 836
Asp Thr Ser Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 837
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 837
Asp Thr Ser Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 838
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 838
Asp Thr Ser Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 839
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 839
Asp Thr Ser Arg Gln Ser Ser
 1   5

<210> 840
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 840
Asp Thr Ser Arg Gln Lys Ser
 1   5

<210> 841
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 841
Asp Thr Ser Arg Gln Arg Ser
 1   5

<210> 842
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 842
Asp Thr Ser Arg Gln His Ser
 1   5

<210> 843
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 843
Asp Thr Ser Arg Gln Pro Ser
 1   5

<210> 844
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 844
Asp Thr Ser Arg Gln Thr Ser
 1   5

<210> 845
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 845
Asp Thr Ser Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 846
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 846
Asp Thr Ser Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 847
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 847
Asp Thr Ser Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 848
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 848
Asp Thr Ser Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 849
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 849
Asp Thr Ser Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 850
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 850
Asp Thr Phe Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 851
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 851

Asp Thr Phe Gly Gln Arg Ser
1 5

<210> 852
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 852
Asp Thr Phe Gly Gln His Ser
1 5

<210> 853
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 853
Asp Thr Phe Gly Gln Pro Ser
1 5

<210> 854
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 854
Asp Thr Phe Gly Gln Thr Ser
1 5

<210> 855
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 855
Asp Thr Phe Gly Gln Asp Ser

1 5

<210> 856
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 856
Asp Thr Phe Arg Leu Ala Ser
1 5

<210> 857
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 857
Asp Thr Phe Arg Leu Ser Ser
1 5

<210> 858
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 858
Asp Thr Phe Lys Leu Lys Ser
1 5

<210> 859
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 859
Asp Thr Phe Arg Leu Arg Ser
1 5

<210> 860
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 860
Asp Thr Phe Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 861
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 861
Asp Thr Phe Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 862
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 862
Asp Thr Phe Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 863
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 863
Asp Thr Phe Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 864
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 864
Asp Thr Phe Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 865
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 865
Asp Thr Phe Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 866
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 866
Asp Thr Phe Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 867
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 867
Asp Thr Phe Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 868
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 868
Asp Thr Phe Arg His His Ser
 1   5

<210> 869
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 869
Asp Thr Phe Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 870
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 870
Asp Thr Phe Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 871
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 871
Asp Thr Phe Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 872

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 872
Asp Thr Phe Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 873
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 873
Asp Thr Phe Arg Gln Ser Ser
 1   5

<210> 874
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 874
Asp Thr Phe Arg Gln Lys Ser
 1   5

<210> 875
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 875
Asp Thr Phe Arg Gln Arg Ser
 1   5

<210> 876
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 876
Asp Thr Phe Arg Gln His Ser
 1   5

<210> 877
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 877
Asp Thr Phe Arg Gln Pro Ser
 1   5

<210> 878
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 878
Asp Thr Phe Arg Gln Thr Ser
 1   5

<210> 879
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 879
Asp Thr Phe Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 880
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 880
Asp Thr Phe Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 881
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 881
Asp Thr Phe Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 882
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 882
Asp Thr Phe Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 883
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 883
Asp Thr Phe Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 884
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 884
Asp Thr Tyr Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 885
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 885
Asp Thr Tyr Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 886
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 886
Asp Thr Tyr Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 887
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 887
Asp Thr Tyr Gly Gln Pro Ser
 1   5

<210> 888
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 888
Asp Thr Tyr Gly Gln Thr Ser
 1   5

<210> 889
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 889
Asp Thr Tyr Gly Gln Asp Ser
 1   5

<210> 890
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 890
Asp Thr Tyr Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 891
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 891
Asp Thr Tyr Arg Leu Ser Ser
 1   5

<210> 892
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 892
Asp Thr Tyr Arg Leu Lys Ser
 1   5

<210> 893
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 893
Asp Thr Tyr Arg Leu Arg Ser
 1   5

<210> 894
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 894
Asp Thr Tyr Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 895
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 895
Asp Thr Tyr Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 896
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 896
Asp Thr Tyr Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 897
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 897
Asp Thr Tyr Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 898
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 898
Asp Thr Tyr Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 899
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 899
Asp Thr Tyr Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 900
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 900
Asp Thr Tyr Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 901
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 901
Asp Thr Tyr Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 902
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 902
Asp Thr Tyr Arg His His Ser
 1   5

<210> 903
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 903
Asp Thr Tyr Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 904
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 904

Asp Thr Tyr Arg His Thr Ser
1 5

<210> 905
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 905
Asp Thr Tyr Arg His Asp Ser
1 5

<210> 906
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 906
Asp Thr Tyr Arg Gln Ala Ser
1 5

<210> 907
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 907
Asp Thr Tyr Arg Gln Ser Ser
1 5

<210> 908
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 908
Asp Thr Tyr Arg Gln Lys Ser

1 5

<210> 909
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 909
Asp Thr Tyr Arg Gln Arg Ser
1 5

<210> 910
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 910
Asp Thr Tyr Arg Gln His Ser
1 5

<210> 911
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 911
Asp Thr Tyr Arg Gln Pro Ser
1 5

<210> 912
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 912
Asp Thr Tyr Arg Gln Thr Ser
1 5

<210> 913
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 913
Asp Thr Tyr Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 914
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 914
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 915
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 915
Asp Thr Tyr Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 916
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 916
Asp Thr Tyr Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 917
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 917
Asp Thr Tyr Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 918
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 918
Asp Thr Tyr Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 919
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 919
Asp Thr Tyr Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 920
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 920
Asp Thr Arg Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 921
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 921
Asp Thr Arg Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 922
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 922
Asp Thr Arg Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 923
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 923
Asp Thr Arg Gly Gln Pro Ser
 1   5

<210> 924
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 924
Asp Thr Arg Gly Gln Thr Ser
 1   5

<210> 925

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 925
Asp Thr Arg Gly Gln Asp Ser
 1   5

<210> 926
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 926
Asp Thr Arg Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 927
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 927
Asp Thr Arg Arg Leu Ser Ser
 1   5

<210> 928
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 928
Asp Thr Arg Arg Leu Lys Ser
 1   5

<210> 929
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 929
Asp Thr Arg Arg Leu Arg Ser
 1   5

<210> 930
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 930
Asp Thr Arg Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 931
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 931
Asp Thr Arg Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 932
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 932
Asp Thr Arg Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 933
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 933
Asp Thr Arg Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 934
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 934
Asp Thr Arg Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 935
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 935
Asp Thr Arg Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 936
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 936
Asp Thr Arg Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 937
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 937
Asp Thr Arg Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 938
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 938
Asp Thr Arg Arg His His Ser
 1   5

<210> 939
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 939
Asp Thr Arg Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 940
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 940
Asp Thr Arg Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 941
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 941
Asp Thr Arg Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 942
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 942
Asp Thr Arg Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 943
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 943
Asp Thr Arg Arg Gln Ser Ser
 1   5

<210> 944
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 944
Asp Thr Arg Arg Gln Lys Ser
 1   5

<210> 945
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 945
Asp Thr Arg Arg Gln Arg Ser
 1   5

<210> 946
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 946
Asp Thr Arg Arg Gln His Ser
 1   5

<210> 947
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 947
Asp Thr Arg Arg Gln Pro Ser
 1   5

<210> 948
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 948
Asp Thr Arg Arg Gln Thr Ser
 1   5

<210> 949
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 949
Asp Thr Arg Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 950
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 950
Asp Thr Arg Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 951
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 951
Asp Thr Arg Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 952
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 952
Asp Thr Arg Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 953
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 953
Asp Thr Arg Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 954
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 954
Asp Thr Met Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 955
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 955
Asp Thr Met Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 956
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 956
Asp Thr Met Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 957
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 957

Asp Thr Met Gly Gln Pro Ser
1 5

<210> 958
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 958
Asp Thr Met Gly Gln Thr Ser
1 5

<210> 959
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 959
Asp Thr Met Gly Gln Asp Ser
1 5

<210> 960
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 960
Asp Thr Met Arg Leu Ser Ser
1 5

<210> 961
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 961
Asp Thr Met Arg Leu Lys Ser

1 5

<210> 962
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 962
Asp Thr Met Arg Leu Arg Ser
1 5

<210> 963
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 963
Asp Thr Met Arg Leu His Ser
1 5

<210> 964
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 964
Asp Thr Met Arg Leu Pro Ser
1 5

<210> 965
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 965
Asp Thr Met Arg Leu Thr Ser
1 5

<210> 966
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 966
Asp Thr Met Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 967
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 967
Asp Thr Met Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 968
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 968
Asp Thr Met Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 969
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 969
Asp Thr Met Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 970
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 970
Asp Thr Met Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 971
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 971
Asp Thr Met Arg His His Ser
 1   5

<210> 972
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 972
Asp Thr Met Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 973
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 973
Asp Thr Met Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 974
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 974
Asp Thr Met Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 975
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 975
Asp Thr Met Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 976
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 976
Asp Thr Met Arg Gln Ser Ser
 1   5

<210> 977
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 977
Asp Thr Met Arg Gln Lys Ser
 1   5

<210> 978

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 978
Asp Thr Met Arg Gln Arg Ser
 1   5

<210> 979
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 979
Asp Thr Met Arg Gln His Ser
 1   5

<210> 980
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 980
Asp Thr Met Arg Gln Pro Ser
 1   5

<210> 981
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 981
Asp Thr Met Arg Gln Thr Ser
 1   5

<210> 982
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 982
Asp Thr Met Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 983
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 983
Asp Thr Met Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 984
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 984
Asp Thr Met Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 985
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 985
Asp Thr Met Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 986
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 986
Asp Thr Met Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 987
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 987
Asp Thr Lys Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 988
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 988
Asp Thr Lys Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 989
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 989
Asp Thr Lys Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 990
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 990
Asp Thr Lys Gly Gln Pro Ser
 1   5

<210> 991
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 991
Asp Thr Lys Gly Gln Thr Ser
 1   5

<210> 992
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 992
Asp Thr Lys Gly Gln Asp Ser
 1   5

<210> 993
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 993
Asp Thr Lys Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 994
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 994
Asp Thr Lys Arg Leu Ser Ser
 1   5

<210> 995
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 995
Asp Thr Lys Arg Leu Lys Ser
 1   5

<210> 996
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 996
Asp Thr Lys Arg Leu Arg Ser
 1   5

<210> 997
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 997
Asp Thr Lys Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 998
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 998
Asp Thr Lys Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 999
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 999
Asp Thr Lys Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1000
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1000
Asp Lys Thr Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1001
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1001
Asp Thr Lys Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 1002
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1002
Asp Thr Lys Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 1003
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1003
Asp Thr Lys Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 1004
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1004
Asp Thr Lys Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 1005
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1005
Asp Thr Lys Arg His His Ser
 1   5

<210> 1006
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1006
Asp Thr Lys Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 1007
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1007
Asp Thr Lys Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 1008
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1008
Asp Thr Lys Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 1009
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1009
Asp Thr Lys Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1010
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1010

Asp Thr Arg Lys Gln Ser Ser
1 5

<210> 1011
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1011
Asp Thr Lys Arg Gln Lys Ser
1 5

<210> 1012
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1012
Asp Thr Lys Arg Gln Arg Ser
1 5

<210> 1013
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1013
Asp Thr Lys Arg Gln His Ser
1 5

<210> 1014
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1014
Asp Thr Lys Arg Gln Pro Ser

1 5

<210> 1015
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1015
Asp Thr Lys Arg Gln Thr Ser
1 5

<210> 1016
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1016
Asp Thr Lys Arg Gln Asp Ser
1 5

<210> 1017
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1017
Asp Thr Lys Tyr Leu Ala Ser
1 5

<210> 1018
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1018
Asp Thr Lys Tyr Leu Ser Ser
1 5

<210> 1019
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1019
Asp Thr Lys Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1020
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1020
Asp Thr Lys Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1021
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1021
Asp Thr Lys Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 1022
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1022
Asp Thr Lys Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1023
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1023
Asp Thr Leu Gly Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1024
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1024
Asp Thr Leu Gly Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1025
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1025
Asp Thr Leu Gly Gln His Ser
 1   5

<210> 1026
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1026
Asp Thr Leu Gly Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1027
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1027
Asp Thr Leu Gly Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1028
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1028
Asp Thr Leu Gly Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1029
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1029
Asp Thr Leu Arg Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1030
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1030
Asp Thr Leu Arg Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1031

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1031
Asp Thr Leu Arg Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1032
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1032
Asp Thr Leu Arg Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1033
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1033
Asp Thr Leu Arg Leu His Ser
 1   5

<210> 1034
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1034
Asp Thr Leu Arg Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1035
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1035
Asp Thr Leu Arg Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1036
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1036
Asp Thr Leu Arg Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1037
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1037
Asp Thr Leu Arg His Ala Ser
 1   5

<210> 1038
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1038
Asp Thr Leu Arg His Ser Ser
 1   5

<210> 1039
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1039
Asp Thr Leu Arg His Lys Ser
 1   5

<210> 1040
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1040
Asp Thr Leu Arg His Arg Ser
 1   5

<210> 1041
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1041
Asp Thr Leu Arg His His Ser
 1   5

<210> 1042
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1042
Asp Thr Leu Arg His Pro Ser
 1   5

<210> 1043
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1043
Asp Thr Leu Arg His Thr Ser
 1   5

<210> 1044
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1044
Asp Thr Leu Arg His Asp Ser
 1   5

<210> 1045
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1045
Asp Thr Leu Arg Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1046
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1046
Asp Thr Leu Arg Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1047
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1047
Asp Thr Leu Arg Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1048
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1048
Asp Thr Leu Arg Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1049
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1049
Asp Thr Leu Arg Gln His Ser
 1   5

<210> 1050
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1050
Asp Thr Leu Arg Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1051
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1051
Asp Thr Leu Arg Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1052
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1052
Asp Thr Leu Arg Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1053
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1053
Asp Thr Leu Tyr Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1054
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1054
Asp Thr Leu Tyr Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1055
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1055
Asp Thr Leu Tyr Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1056
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1056
Asp Thr Leu Tyr Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1057
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1057
Asp Thr Leu Tyr Leu His Ser
 1   5

<210> 1058
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1058
Asp Thr Leu Tyr Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1059
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1059
Asp Thr Ser Tyr Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1060
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1060
Asp Thr Ser Tyr Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1061
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1061
Asp Thr Ser Tyr His Ala Ser
 1   5

<210> 1062
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1062
Asp Thr Ser Tyr His Ser Ser
 1   5

<210> 1063
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1063

Asp Thr Ser Tyr His Lys Ser
1 5

<210> 1064
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1064
Asp Thr Ser Tyr His Arg Ser
1 5

<210> 1065
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1065
Asp Thr Ser Tyr His His Ser
1 5

<210> 1066
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1066
Asp Thr Ser Tyr His Pro Ser
1 5

<210> 1067
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1067
Asp Thr Ser Tyr His Thr Ser

1 5

<210> 1068
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1068
Asp Thr Ser Tyr His Asp Ser
1 5

<210> 1069
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1069
Asp Thr Ser Tyr Gln Lys Ser
1 5

<210> 1070
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1070
Asp Thr Ser Tyr Gln Arg Ser
1 5

<210> 1071
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1071
Asp Thr Ser Tyr Gln His Ser
1 5

<210> 1072
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1072
Asp Thr Ser Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1073
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1073
Asp Thr Ser Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1074
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1074
Asp Thr Ser Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1075
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1075
Asp Thr Ser Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1076
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1076
Asp Thr Ser Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1077
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1077
Asp Thr Ser Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1078
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1078
Asp Thr Ser Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1079
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1079
Asp Thr Ser Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1080
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1080
Asp Thr Ser Phe Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1081
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1081
Asp Thr Ser Phe Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1082
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1082
Asp Thr Ser Phe His Ala Ser
 1   5

<210> 1083
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1083
Asp Thr Ser Phe His Ser Ser
 1   5

<210> 1084

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

<220>
<223> CDR L2

<400> 1084
Asp Thr Ser Phe His Lys Ser
 1   5

<210> 1085
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1085
Asp Thr Ser Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 1086
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1086
Asp Thr Ser Phe His His Ser
 1   5

<210> 1087
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1087
Asp Thr Ser Phe His Pro Ser
 1   5

<210> 1088
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1088
Asp Thr Ser Phe His Thr Ser
 1   5

<210> 1089
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1089
Asp Thr Ser Phe His Asp Ser
 1   5

<210> 1090
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1090
Asp Thr Ser Phe Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1091
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1091
Asp Thr Ser Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1092
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1092
Asp Thr Ser Phe Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1093
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1093
Asp Thr Phe Tyr Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1094
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1094
Asp Thr Phe Tyr Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1095
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1095
Asp Thr Phe Tyr His Ala Ser
 1   5

<210> 1096
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1096
Asp Thr Phe Tyr His Ser Ser
 1   5

<210> 1097
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1097
Asp Thr Phe Tyr His Lys Ser
 1   5

<210> 1098
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1098
Asp Thr Phe Tyr His Arg Ser
 1   5

<210> 1099
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1099
Asp Thr Phe Tyr His His Ser
 1   5

<210> 1100
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1100
Asp Thr Phe Tyr His Pro Ser
 1   5

<210> 1101
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1101
Asp Thr Phe Tyr His Thr Ser
 1   5

<210> 1102
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1102
Asp Thr Phe Tyr His Asp Ser
 1   5

<210> 1103
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1103
Asp Thr Phe Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1104
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> CDR L2

<400> 1104
Asp Thr Phe Tyr Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1105
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1105
Asp Thr Phe Tyr Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1106
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1106
Asp Thr Phe Tyr Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1107
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1107
Asp Thr Phe Tyr Gln His Ser
 1   5

<210> 1108
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1108
Asp Thr Phe Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1109
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1109
Asp Thr Phe Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1110
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1110
Asp Thr Phe Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1111
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1111
Asp Thr Phe Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1112
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1112
Asp Thr Phe Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1113
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1113
Asp Thr Phe Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1114
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1114
Asp Thr Phe Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1115
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1115
Asp Thr Phe Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1116
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1116

Asp Thr Phe Phe Leu Pro Ser
1 5

<210> 1117
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1117
Asp Thr Phe Phe Leu Thr Ser
1 5

<210> 1118
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1118
Asp Thr Phe Phe His Ala Ser
1 5

<210> 1119
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1119
Asp Thr Phe Phe His Ser Ser
1 5

<210> 1120
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1120
Asp Thr Phe Phe His Lys Ser

1 5

<210> 1121
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1121
Asp Thr Phe Phe His Arg Ser
1 5

<210> 1122
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1122
Asp Thr Phe Phe His His Ser
1 5

<210> 1123
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1123
Asp Thr Phe Phe His Pro Ser
1 5

<210> 1124
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1124
Asp Thr Phe Phe His Thr Ser
1 5

<210> 1125
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1125
Asp Thr Phe Phe His Asp Ser
 1   5

<210> 1126
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1126
Asp Thr Phe Phe Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1127
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1127
Asp Thr Phe Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1128
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1128
Asp Thr Phe Phe Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1129
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1129
Asp Thr Tyr Tyr Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1130
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1130
Asp Thr Tyr Tyr Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1131
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1131
Asp Thr Tyr Tyr His Ala Ser
 1   5

<210> 1132
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1132
Asp Thr Tyr Tyr His Ser Ser
 1   5

<210> 1133
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1133
Asp Thr Tyr Tyr His Lys Ser
 1   5

<210> 1134
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1134
Asp Thr Tyr Tyr His Arg Ser
 1   5

<210> 1135
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1135
Asp Thr Tyr Tyr His His Ser
 1   5

<210> 1136
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1136
Asp Thr Tyr Tyr His Pro Ser
 1   5

<210> 1137

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

<220>
<223> CDR L2

<400> 1137
Asp Thr Tyr Tyr His Thr Ser
 1   5

<210> 1138
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> CDR L2

<400> 1138
Asp Thr Tyr Tyr His Asp Ser
 1   5

<210> 1139
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1139
Asp Thr Tyr Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1140
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1140
Asp Thr Tyr Tyr Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1141
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1141
Asp Thr Tyr Tyr Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1142
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1142
Asp Thr Tyr Tyr Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1143
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1143
Asp Thr Tyr Tyr Gln His Ser
 1   5

<210> 1144
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1144
Asp Thr Tyr Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1145
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1145
Asp Thr Tyr Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1146
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1146
Asp Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1147
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1147
Asp Thr Tyr Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1148
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1148
Asp Thr Tyr Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1149
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1149
Asp Thr Tyr Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1150
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1150
Asp Thr Tyr Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1151
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1151
Asp Thr Tyr Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1152
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1152
Asp Thr Tyr Phe Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1153
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1153
Asp Thr Tyr Phe Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1154
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1154
Asp Thr Tyr Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1155
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1155
Asp Thr Tyr Phe His Ala Ser
 1   5

<210> 1156
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1156
Asp Thr Tyr Phe His Ser Ser
 1   5

<210> 1157
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1157
Asp Thr Tyr Phe His Lys Ser
 1   5

<210> 1158
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1158
Asp Thr Tyr Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 1159
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1159
Asp Thr Tyr Phe His His Ser
 1   5

<210> 1160
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1160
Asp Thr Tyr Phe His Pro Ser
 1   5

<210> 1161
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1161
Asp Thr Tyr Phe His Thr Ser
1 5

<210> 1162
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1162
Asp Thr Tyr Phe His Asp Ser
1 5

<210> 1163
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1163
Asp Thr Tyr Phe Gln Ala Ser
1 5

<210> 1164
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1164
Asp Thr Tyr Phe Gln Ser Ser
1 5

<210> 1165
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1165
Asp Thr Tyr Phe Gln Lys Ser
1 5

<210> 1166
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1166
Asp Thr Arg Tyr Leu Thr Ser
1 5

<210> 1167
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1167
Asp Thr Arg Tyr Leu Asp Ser
1 5

<210> 1168
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1168
Asp Thr Arg Tyr His Ala Ser
1 5

<210> 1169
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1169

Asp Thr Arg Tyr His Ser Ser
1 5

<210> 1170
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1170
Asp Thr Arg Tyr His Lys Ser
1 5

<210> 1171
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1171
Asp Thr Arg Tyr His Arg Ser
1 5

<210> 1172
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1172
Asp Thr Arg Tyr His His Ser
1 5

<210> 1173
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1173
Asp Thr Arg Tyr His Pro Ser

1 5

<210> 1174
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1174
Asp Thr Arg Tyr His Thr Ser
1 5

<210> 1175
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1175
Asp Thr Arg Tyr His Asp Ser
1 5

<210> 1176
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1176
Asp Thr Arg Tyr Gln Lys Ser
1 5

<210> 1177
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1177
Asp Thr Arg Tyr Gln Arg Ser
1 5

<210> 1178
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1178
Asp Thr Arg Tyr Gln His Ser
 1   5

<210> 1179
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1179
Asp Thr Arg Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1180
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1180
Asp Thr Arg Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1181
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1181
Asp Thr Arg Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1182
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1182
Asp Thr Arg Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1183
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1183
Asp Thr Arg Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1184
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1184
Asp Thr Arg Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1185
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1185
Asp Thr Arg Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1186
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1186
Asp Thr Arg Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1187
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1187
Asp Thr Arg Phe Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1188
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1188
Asp Thr Arg Phe Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1189
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1189
Asp Thr Arg Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1190

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1190
Asp Thr Arg Phe His Ala Ser
 1   5

<210> 1191
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1191
Asp Thr Arg Phe His Ser Ser
 1   5

<210> 1192
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1192
Asp Thr Arg Phe His Lys Ser
 1   5

<210> 1193
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1193
Asp Thr Arg Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 1194
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1194
Asp Thr Arg Phe His His Ser
 1   5

<210> 1195
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1195
Asp Thr Arg Phe His Pro Ser
 1   5

<210> 1196
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1196
Asp Thr Arg Phe His Thr Ser
 1   5

<210> 1197
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1197
Asp Thr Arg Phe His Asp Ser
 1   5

<210> 1198
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1198
Asp Thr Arg Phe Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1199
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1199
Asp Thr Arg Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1200
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1200
Asp Thr Arg Phe Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1201
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1201
Asp Thr Met Tyr Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1202
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1202
Asp Thr Met Tyr Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1203
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1203
Asp Thr Met Tyr His Ala Ser
 1   5

<210> 1204
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1204
Asp Thr Met Tyr His Ser Ser
 1   5

<210> 1205
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1205
Asp Thr Met Tyr His Lys Ser
 1   5

<210> 1206
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1206
Asp Thr Met Tyr His Arg Ser
 1   5

<210> 1207
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1207
Asp Thr Met Tyr His His Ser
 1   5

<210> 1208
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1208
Asp Thr Met Tyr His Pro Ser
 1   5

<210> 1209
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1209
Asp Thr Met Tyr His Thr Ser
 1   5

<210> 1210
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1210
Asp Thr Met Tyr His Asp Ser
 1   5

<210> 1211
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1211
Asp Thr Met Tyr Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1212
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1212
Asp Thr Met Tyr Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1213
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1213
Asp Thr Met Tyr Gln His Ser
 1   5

<210> 1214
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1214
Asp Thr Met Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1215
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1215
Asp Thr Met Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1216
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1216
Asp Thr Met Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1217
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1217
Asp Thr Met Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1218
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1218
Asp Thr Met Phe Leu Ser Ser
1 5

<210> 1219
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1219
Asp Thr Met Phe Leu Lys Ser
1 5

<210> 1220
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1220
Asp Thr Met Phe Leu Arg Ser
1 5

<210> 1221
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1221
Asp Thr Met Phe Leu His Ser
1 5

<210> 1222
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1222

Asp Thr Met Phe Leu Pro Ser
1 5

<210> 1223
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1223
Asp Thr Met Phe Leu Thr Ser
1 5

<210> 1224
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1224
Asp Thr Met Phe Leu Asp Ser
1 5

<210> 1225
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1225
Asp Thr Met Phe His Ala Ser
1 5

<210> 1226
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1226
Asp Thr Met Phe His Ser Ser

1 5

<210> 1227
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1227
Asp Thr Met Phe His Lys Ser
1 5

<210> 1228
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1228
Asp Thr Met Phe His Arg Ser
1 5

<210> 1229
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1229
Asp Thr Met Phe His His Ser
1 5

<210> 1230
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1230
Asp Thr Met Phe His Pro Ser
1 5

<210> 1231
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1231
Asp Thr Met Phe His Thr Ser
 1   5

<210> 1232
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1232
Asp Thr Met Phe His Asp Ser
 1   5

<210> 1233
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1233
Asp Thr Met Phe Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1234
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1234
Asp Thr Met Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1235
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1235
Asp Thr Met Phe Gln Lys Ser
1 5

<210> 1236
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1236
Asp Thr Lys Tyr Leu Thr Ser
1 5

<210> 1237
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1237
Asp Thr Lys Tyr Leu Asp Ser
1 5

<210> 1238
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1238
Asp Thr Lys Tyr His Ala Ser
1 5

<210> 1239
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1239
Asp Thr Lys Tyr His Ser Ser
 1   5

<210> 1240
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1240
Asp Thr Lys Tyr His Lys Ser
 1   5

<210> 1241
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1241
Asp Thr Lys Tyr His Arg Ser
 1   5

<210> 1242
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1242
Asp Thr Lys Tyr His His Ser
 1   5

<210> 1243

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1243
Asp Thr Lys Tyr His Pro Ser
 1   5

<210> 1244
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1244
Asp Thr Lys Tyr His Thr Ser
 1   5

<210> 1245
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1245
Asp Thr Lys Tyr His Asp Ser
 1   5

<210> 1246
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1246
Asp Thr Lys Tyr Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1247
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1247
Asp Thr Lys Tyr Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1248
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1248
Asp Thr Lys Tyr Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1249
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1249
Asp Thr Lys Tyr Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1250
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1250
Asp Thr Lys Tyr Gln His Ser
 1   5

<210> 1251
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1251
Asp Thr Lys Tyr Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1252
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1252
Asp Thr Lys Tyr Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1253
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1253
Asp Thr Lys Tyr Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1254
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1254
Asp Thr Lys Phe Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1255
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1255
Asp Thr Lys Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1256
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1256
Asp Thr Lys Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1257
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1257
Asp Thr Lys Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1258
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1258
Asp Thr Lys Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1259
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1259
Asp Thr Lys Phe Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1260
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1260
Asp Thr Lys Phe Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1261
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1261
Asp Thr Lys Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1262
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1262
Asp Thr Lys Phe His Ala Ser
 1   5

<210> 1263
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1263
Asp Thr Lys Phe His Ser Ser
 1   5

<210> 1264
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1264
Asp Thr Lys Phe His Lys Ser
 1   5

<210> 1265
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1265
Asp Thr Lys Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 1266
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1266
Asp Thr Lys Phe His His Ser
 1   5

<210> 1267
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1267
Asp Thr Lys Phe His Pro Ser
1 5

<210> 1268
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1268
Asp Thr Lys Phe His Thr Ser
1 5

<210> 1269
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1269
Asp Thr Lys Phe His Asp Ser
1 5

<210> 1270
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1270
Asp Thr Lys Phe Gln Ala Ser
1 5

<210> 1271
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1271
Asp Thr Lys Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1272
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1272
Asp Thr Lys Phe Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1273
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1273
Asp Thr Leu Tyr Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1274
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1274
Asp Thr Leu Tyr Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1275
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1275

Asp Thr Leu Tyr His Ala Ser
1 5

<210> 1276
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1276
Asp Thr Leu Tyr His Ser Ser
1 5

<210> 1277
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1277
Asp Thr Leu Tyr His Lys Ser
1 5

<210> 1278
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1278
Asp Thr Leu Tyr His Arg Ser
1 5

<210> 1279
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1279
Asp Thr Leu Tyr His His Ser

1 5

<210> 1280
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1280
Asp Thr Leu Tyr His Pro Ser
1 5

<210> 1281
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1281
Asp Thr Leu Tyr His Thr Ser
1 5

<210> 1282
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1282
Asp Thr Leu Tyr His Asp Ser
1 5

<210> 1283
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1283
Asp Thr Leu Tyr Gln Ala Ser
1 5

<210> 1284
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1284
Asp Thr Leu Tyr Gln Ser Ser
1 5

<210> 1285
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1285
Asp Thr Leu Tyr Gln Lys Ser
1 5

<210> 1286
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1286
Asp Thr Leu Tyr Gln Arg Ser
1 5

<210> 1287
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1287
Asp Thr Leu Tyr Gln His Ser
1 5

<210> 1288
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1288
Asp Thr Leu Tyr Gln Pro Ser
1 5

<210> 1289
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1289
Asp Thr Leu Tyr Gln Thr Ser
1 5

<210> 1290
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1290
Asp Thr Leu Tyr Gln Asp Ser
1 5

<210> 1291
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1291
Asp Thr Leu Phe Leu Ala Ser
1 5

<210> 1292
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1292
Asp Thr Leu Phe Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1293
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1293
Asp Thr Leu Phe Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1294
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1294
Asp Thr Leu Phe Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1295
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1295
Asp Thr Leu Phe Leu His Ser
 1   5

<210> 1296

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1296
Asp Thr Leu Phe Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1297
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1297
Asp Thr Leu Phe Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1298
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1298
Asp Thr Leu Phe Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1299
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1299
Asp Thr Leu Phe His Ala Ser
 1   5

<210> 1300
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1300
Asp Thr Leu Phe His Ser Ser
 1   5

<210> 1301
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1301
Asp Thr Leu Phe His Lys Ser
 1   5

<210> 1302
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1302
Asp Thr Leu Phe His Arg Ser
 1   5

<210> 1303
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1303
Asp Thr Leu Phe His His Ser
 1   5

<210> 1304
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1304
Asp Thr Leu Phe His Pro Ser
 1   5

<210> 1305
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1305
Asp Thr Leu Phe His Thr Ser
 1   5

<210> 1306
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1306
Asp Thr Leu Phe His Asp Ser
 1   5

<210> 1307
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1307
Asp Thr Leu Phe Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1308
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1308
Asp Thr Leu Phe Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1309
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1309
Asp Thr Leu Phe Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1310
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1310
Asp Thr Ser Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1311
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1311
Asp Thr Ser Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1312
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1312
Asp Thr Ser Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1313
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1313
Asp Thr Ser Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1314
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1314
Asp Thr Ser Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1315
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1315
Asp Thr Ser Leu Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1316
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1316
Asp Thr Ser Leu Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1317
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1317
Asp Thr Ser Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1318
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1318
Asp Thr Ser Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1319
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1319
Asp Thr Ser Leu Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1320
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1320
Asp Thr Ser Leu Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1321
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1321
Asp Thr Ser Leu His Ala Ser
 1   5

<210> 1322
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1322
Asp Thr Ser Leu His Ser Ser
 1   5

<210> 1323
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1323
Asp Thr Ser Leu His Lys Ser
 1   5

<210> 1324
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1324
Asp Thr Ser Leu His Arg Ser
 1   5

<210> 1325
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1325
Asp Thr Ser Leu His His Ser
 1   5

<210> 1326
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1326
Asp Thr Ser Leu His Pro Ser
 1   5

<210> 1327
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1327
Asp Thr Ser Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1328
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1328

Asp Thr Ser Leu His Asp Ser
1 5

<210> 1329
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1329
Asp Thr Ser Leu Gln Ala Ser
1 5

<210> 1330
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1330
Asp Thr Ser Leu Gln Ser Ser
1 5

<210> 1331
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1331
Asp Thr Ser Leu Gln Lys Ser
1 5

<210> 1332
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1332
Asp Thr Ser Leu Gln Arg Ser

1 5

<210> 1333
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1333
Asp Thr Ser Leu Gln His Ser
1 5

<210> 1334
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1334
Asp Thr Ser Leu Gln Pro Ser
1 5

<210> 1335
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1335
Asp Thr Ser Leu Gln Thr Ser
1 5

<210> 1336
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1336
Asp Thr Ser Leu Gln Asp Ser
1 5

<210> 1337
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1337
Asp Thr Phe Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1338
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1338
Asp Thr Phe Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1339
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1339
Asp Thr Phe Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1340
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1340
Asp Thr Phe Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1341
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1341
Asp Thr Phe Phe Gln Asp Ser
1 5

<210> 1342
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1342
Asp Thr Phe Leu Leu Ala Ser
1 5

<210> 1343
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1343
Asp Thr Phe Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 1344
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1344
Asp Thr Phe Leu Leu Lys Ser
1 5

<210> 1345
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1345
Asp Thr Phe Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1346
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1346
Asp Thr Phe Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1347
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1347
Asp Thr Phe Leu Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1348
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1348
Asp Thr Phe Leu Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1349

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1349
Asp Thr Phe Leu Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1350
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1350
Asp Thr Phe Leu His Ala Ser
 1   5

<210> 1351
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1351
Asp Thr Phe Leu His Ser Ser
 1   5

<210> 1352
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1352
Asp Thr Phe Leu His Lys Ser
 1   5

<210> 1353
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1353
Asp Thr Phe Leu His Arg Ser
 1   5

<210> 1354
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1354
Asp Thr Phe Leu His His Ser
 1   5

<210> 1355
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1355
Asp Thr Phe Leu His Pro Ser
 1   5

<210> 1356
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1356
Asp Thr Phe Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1357
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1357
Asp Thr Phe Leu His Asp Ser
 1   5

<210> 1358
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1358
Asp Thr Phe Leu Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1359
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1359
Asp Thr Phe Leu Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1360
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1360
Asp Thr Phe Leu Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1361
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1361
Asp Thr Phe Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1362
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1362
Asp Thr Phe Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1363
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1363
Asp Thr Phe Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1364
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1364
Asp Thr Phe Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1365
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1365
Asp Thr Phe Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1366
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1366
Asp Thr Tyr Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1367
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1367
Asp Thr Tyr Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1368
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1368
Asp Thr Tyr Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1369
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1369
Asp Thr Tyr Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1370
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1370
Asp Thr Tyr Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1371
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1371
Asp Thr Tyr Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1372
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1372
Asp Thr Tyr Leu Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1373
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1373
Asp Thr Tyr Leu Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1374
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1374
Asp Thr Tyr Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1375
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1375
Asp Thr Tyr Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1376
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1376
Asp Thr Tyr Leu Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1377
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1377
Asp Thr Tyr Leu Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1378
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1378
Asp Thr Tyr Leu Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1379
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1379
Asp Thr Tyr Leu His Ala Ser
 1   5

<210> 1380
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1380
Asp Thr Tyr Leu His Ser Ser
 1   5

<210> 1381
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1381

Asp Thr Tyr Leu His Lys Ser
1 5

<210> 1382
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1382
Asp Thr Tyr Leu His Arg Ser
1 5

<210> 1383
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1383
Asp Thr Tyr Leu His His Ser
1 5

<210> 1384
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1384
Asp Thr Tyr Leu His Pro Ser
1 5

<210> 1385
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1385
Asp Thr Tyr Leu His Thr Ser

1 5

<210> 1386
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1386
Asp Thr Tyr Leu His Asp Ser
1 5

<210> 1387
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1387
Asp Thr Tyr Leu Gln Ala Ser
1 5

<210> 1388
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1388
Asp Thr Tyr Leu Gln Ser Ser
1 5

<210> 1389
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1389
Asp Thr Tyr Leu Gln Lys Ser
1 5

<210> 1390
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1390
Asp Thr Tyr Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1391
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1391
Asp Thr Tyr Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1392
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1392
Asp Thr Tyr Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1393
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1393
Asp Thr Tyr Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1394
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1394
Asp Thr Tyr Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1395
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1395
Asp Thr Arg Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1396
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1396
Asp Thr Arg Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1397
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1397
Asp Thr Arg Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1398
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1398
Asp Thr Arg Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1399
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1399
Asp Thr Arg Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1400
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1400
Asp Thr Arg Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1401
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1401
Asp Thr Arg Leu Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1402

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1402
Asp Thr Arg Leu Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1403
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1403
Asp Thr Arg Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1404
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1404
Asp Thr Arg Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1405
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1405
Asp Thr Arg Leu Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1406
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1406
Asp Thr Arg Leu Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1407
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1407
Asp Thr Arg Leu Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1408
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1408
Asp Thr Arg Leu His Ala Ser
 1   5

<210> 1409
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1409
Asp Thr Arg Leu His Ser Ser
 1   5

<210> 1410
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1410
Asp Thr Arg Leu His Lys Ser
 1   5

<210> 1411
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1411
Asp Thr Arg Leu His Arg Ser
 1   5

<210> 1412
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1412
Asp Thr Arg Leu His His Ser
 1   5

<210> 1413
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1413
Asp Thr Arg Leu His Pro Ser
 1   5

<210> 1414
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1414
Asp Thr Arg Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1415
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1415
Asp Thr Arg Leu His Asp Ser
 1   5

<210> 1416
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1416
Asp Thr Arg Leu Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1417
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1417
Asp Thr Arg Leu Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1418
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1418
Asp Thr Arg Leu Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1419
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1419
Asp Thr Arg Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1420
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1420
Asp Thr Arg Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1421
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1421
Asp Thr Arg Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1422
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1422
Asp Thr Arg Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1423
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1423
Asp Thr Arg Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1424
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1424
Asp Thr Met Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1425
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1425
Asp Thr Met Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1426
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1426
Asp Thr Met Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1427
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1427
Asp Thr Met Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1428
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1428
Asp Thr Met Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1429
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1429
Asp Thr Met Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1430
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1430
Asp Thr Met Leu Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1431
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1431
Asp Thr Met Leu Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1432
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1432
Asp Thr Met Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1433
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1433
Asp Thr Met Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1434
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1434

Asp Thr Met Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 1435
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1435
Asp Thr Met Leu Leu Thr Ser
1 5

<210> 1436
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1436
Asp Thr Met Leu Leu Asp Ser
1 5

<210> 1437
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1437
Asp Thr Met Leu His Ala Ser
1 5

<210> 1438
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1438
Asp Thr Met Leu His Ser Ser

1 5

<210> 1439
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1439
Asp Thr Met Leu His Lys Ser
1 5

<210> 1440
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1440
Asp Thr Met Leu His Arg Ser
1 5

<210> 1441
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1441
Asp Thr Met Leu His His Ser
1 5

<210> 1442
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1442
Asp Thr Met Leu His Pro Ser
1 5

<210> 1443
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1443
Asp Thr Met Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1444
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1444
Asp Thr Met Leu His Asp Ser
 1   5

<210> 1445
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1445
Asp Thr Met Leu Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1446
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1446
Asp Thr Met Leu Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1447
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1447
Asp Thr Met Leu Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1448
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1448
Asp Thr Met Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1449
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1449
Asp Thr Met Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1450
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1450
Asp Thr Met Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1451
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1451
Asp Thr Met Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1452
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1452
Asp Thr Met Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1453
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1453
Asp Thr Lys Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1454
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1454
Asp Thr Lys Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1455

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1455
Asp Thr Lys Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1456
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1456
Asp Thr Lys Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1457
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1457
Asp Thr Lys Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1458
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1458
Asp Thr Lys Leu Leu Ala Ser
 1   5

<210> 1459
<211> 7

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1459
Asp Thr Lys Leu Leu Ser Ser
 1   5

<210> 1460
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1460
Asp Thr Lys Leu Leu Lys Ser
 1   5

<210> 1461
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1461
Asp Thr Lys Leu Leu Arg Ser
 1   5

<210> 1462
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1462
Asp Thr Lys Leu Leu His Ser
 1   5

<210> 1463
<211> 7
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1463
Asp Thr Lys Leu Leu Pro Ser
 1   5

<210> 1464
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1464
Asp Thr Lys Leu Leu Thr Ser
 1   5

<210> 1465
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1465
Asp Thr Lys Leu Leu Asp Ser
 1   5

<210> 1466
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1466
Asp Thr Lys Leu His Ala Ser
 1   5

<210> 1467
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1467
Asp Thr Lys Leu His Ser Ser
 1   5

<210> 1468
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1468
Asp Thr Lys Leu His Lys Ser
 1   5

<210> 1469
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1469
Asp Thr Lys Leu His Arg Ser
 1   5

<210> 1470
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1470
Asp Thr Lys Leu His His Ser
 1   5

<210> 1471
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1471
Asp Thr Lys Leu His Pro Ser
 1   5

<210> 1472
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1472
Asp Thr Lys Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1473
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1473
Asp Thr Lys Leu His Asp Ser
 1   5

<210> 1474
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1474
Asp Thr Lys Leu Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1475
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> VL CDR2

<400> 1475
Asp Thr Lys Leu Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1476
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1476
Asp Thr Lys Leu Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1477
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1477
Asp Thr Lys Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1478
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1478
Asp Thr Lys Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1479
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1479
Asp Thr Lys Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1480
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1480
Asp Thr Lys Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1481
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1481
Asp Thr Lys Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1482
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1482
Asp Thr Leu Phe Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1483
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1483
Asp Thr Leu Phe Gln His Ser
 1   5

<210> 1484
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1484
Asp Thr Leu Phe Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1485
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1485
Asp Thr Leu Phe Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1486
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1486
Asp Thr Leu Phe Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1487
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1487

Asp Thr Leu Leu Leu Ala Ser
1 5

<210> 1488
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1488
Asp Thr Leu Leu Leu Ser Ser
1 5

<210> 1489
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1489
Asp Thr Leu Leu Leu Lys Ser
1 5

<210> 1490
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1490
Asp Thr Leu Leu Leu Arg Ser
1 5

<210> 1491
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1491
Asp Thr Leu Leu Leu His Ser

1 5

<210> 1492
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1492
Asp Thr Leu Leu Leu Pro Ser
1 5

<210> 1493
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1493
Asp Thr Leu Leu Leu Thr Ser
1 5

<210> 1494
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1494
Asp Thr Leu Leu His Ala Ser
1 5

<210> 1495
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1495
Asp Thr Leu Leu His Ser Ser
1 5

<210> 1496
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1496
Asp Thr Leu Leu His Lys Ser
 1   5

<210> 1497
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1497
Asp Thr Leu Leu His Arg Ser
 1   5

<210> 1498
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1498
Asp Thr Leu Leu His His Ser
 1   5

<210> 1499
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1499
Asp Thr Leu Leu His Pro Ser
 1   5

<210> 1500
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1500
Asp Thr Leu Leu His Thr Ser
 1   5

<210> 1501
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1501
Asp Thr Leu Leu His Asp Ser
 1   5

<210> 1502
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1502
Asp Thr Leu Leu Gln Ala Ser
 1   5

<210> 1503
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1503
Asp Thr Leu Leu Gln Ser Ser
 1   5

<210> 1504
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1504
Asp Thr Leu Leu Gln Lys Ser
 1   5

<210> 1505
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1505
Asp Thr Leu Leu Gln Arg Ser
 1   5

<210> 1506
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1506
Asp Thr Leu Leu Gln His Ser
 1   5

<210> 1507
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1507
Asp Thr Leu Leu Gln Pro Ser
 1   5

<210> 1508

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

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1508
Asp Thr Leu Leu Gln Thr Ser
 1   5

<210> 1509
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR2

<400> 1509
Asp Thr Leu Leu Gln Asp Ser
 1   5

<210> 1510
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR3

<400> 1510
Phe Gln Gly Ser Tyr Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 1511
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VL CDR3

<400> 1511
Phe Gln Gly Ser Trp Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 1512
<211> 18

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1512
Gly Gly Ser Ser Arg Ser Ser Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1   5   10   15
Gly Gly

<210> 1513
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1513
Gly Ser Gly Arg Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1   5   10   15

<210> 1514
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1514
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
 1   5   10

<210> 1515
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1515
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr Gln
 1   5   10   15

<210> 1516

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

<220>
<223> Linker

<400> 1516
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Val Asp
 1   5   10

<210> 1517
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1517
Gly Ser Thr Ser Gly Ser Gly Lys Ser Ser Glu Gly Lys Gly
 1   5   10

<210> 1518
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1518
Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
 1   5   10   15
Leu Asp

<210> 1519
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Linker

<400> 1519
Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Glu Leu Ala Phe Arg Ser Leu Asp
 1   5   10   15

<210> 1520
<211> 298
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1520
Met Ser Lys Thr Lys Asp Gln Arg Thr Ala Lys Thr Leu Glu Arg Thr
 1   5   10   15
Trp Asp Thr Leu Asn His Leu Leu Phe Ile Ser Ser Cys Leu Tyr Lys
            20   25   30
Leu Asn Leu Lys Ser Ile Ala Gln Ile Thr Leu Ser Ile Leu Ala Met
        35   40   45
Ile Ile Ser Thr Ser Leu Ile Ile Ala Ala Ile Ile Phe Ile Ala Ser
    50   55   60
Ala Asn His Lys Val Thr Leu Thr Thr Ala Ile Ile Gln Asp Ala Thr
65   70   75   80
Asn Gln Ile Lys Asn Thr Thr Pro Thr Tyr Leu Thr Gln Asn Pro Gln
                85   90   95
Leu Gly Ile Ser Phe Ser Asn Leu Ser Glu Thr Thr Ser Gln Pro Ile
            100   105   110
Thr Ile Leu Ala Ser Thr Thr Pro Ser Ala Glu Ser Thr Pro Gln Ser
        115   120   125
Thr Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Ile Gln Pro Ser
    130   135   140
Lys Ser Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Gln Asn Lys Pro Asn
145   150   155   160
Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
                165   170   175
Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys
            180   185   190
Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Ile
        195   200   205
Lys Thr Thr Lys Lys Asp Leu Lys Pro Gln Thr Thr Lys Ser Lys Glu
    210   215   220
Val Leu Thr Thr Lys Pro Thr Glu Lys Pro Thr Ile Asn Thr Thr Lys
225   230   235   240
Thr Asn Ile Arg Thr Thr Leu Leu Ile Ser Asn Thr Thr Gly Asn Pro
                245   250   255
Glu His Thr Ser Gln Lys Glu Thr Leu His Ser Thr Thr Ser Glu Gly
            260   265   270
Asn Pro Ser Pro Ser Gln Val Tyr Thr Thr Ser Glu Tyr Leu Ser Gln
        275   280   285
Ser Leu Ser Pro Ser Asn Thr Thr Tyr Tyr
    290   295

<210> 1521
<211> 2165
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1521
Met Asp Pro Ile Ile Asn Gly Asn Ser Ala Asn Val Tyr Leu Thr Asp

```
 1               5                  10                  15
Ser Tyr Leu Lys Gly Val Ile Ser Phe Ser Glu Cys Asn Ala Leu Gly
            20                  25                  30
Ser Tyr Ile Phe Asn Gly Pro Tyr Leu Lys Asn Asp Tyr Thr Asn Leu
        35                  40                  45
Ile Ser Arg Gln Asn Pro Leu Ile Glu His Met Asn Leu Lys Lys Leu
    50                  55                  60
Asn Ile Thr Gln Ser Leu Ile Ser Lys Tyr His Lys Gly Glu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Leu Glu Glu Pro Thr Tyr Phe Gln Ser Leu Leu Met Thr Tyr Lys Ser
                85                  90                  95
Met Thr Ser Ser Glu Gln Ile Ala Thr Thr Asn Leu Leu Lys Lys Ile
            100                 105                 110
Ile Arg Arg Ala Ile Glu Ile Ser Asp Val Lys Val Tyr Ala Ile Leu
        115                 120                 125
Asn Lys Leu Gly Leu Lys Glu Lys Asp Lys Ile Lys Ser Asn Asn Gly
    130                 135                 140
Gln Asp Glu Asp Asn Ser Val Ile Thr Thr Ile Ile Lys Asp Asp Ile
145                 150                 155                 160
Leu Ser Ala Val Lys Asp Asn Gln Ser His Leu Lys Ala Asp Lys Asn
                165                 170                 175
His Ser Thr Lys Gln Lys Asp Thr Ile Lys Thr Thr Leu Leu Lys Lys
            180                 185                 190
Leu Met Cys Ser Met Gln His Pro Pro Ser Trp Leu Ile His Trp Phe
        195                 200                 205
Asn Leu Tyr Thr Lys Leu Asn Asn Ile Leu Thr Gln Tyr Arg Ser Asn
    210                 215                 220
Glu Val Lys Asn His Gly Phe Thr Leu Ile Asp Asn Gln Thr Leu Ser
225                 230                 235                 240
Gly Phe Gln Phe Ile Leu Asn Gln Tyr Gly Cys Ile Val Tyr His Lys
                245                 250                 255
Glu Leu Lys Arg Ile Thr Val Thr Thr Tyr Asn Gln Phe Leu Thr Trp
            260                 265                 270
Lys Asp Ile Ser Leu Ser Arg Leu Asn Val Cys Leu Ile Thr Trp Ile
        275                 280                 285
Ser Asn Cys Leu Asn Thr Leu Asn Lys Ser Leu Gly Leu Arg Cys Gly
    290                 295                 300
Phe Asn Asn Val Ile Leu Thr Gln Leu Phe Leu Tyr Gly Asp Cys Ile
305                 310                 315                 320
Leu Lys Leu Phe His Asn Glu Gly Phe Tyr Ile Ile Lys Glu Val Glu
                325                 330                 335
Gly Phe Ile Met Ser Leu Ile Leu Asn Ile Thr Glu Glu Asp Gln Phe
            340                 345                 350
Arg Lys Arg Phe Tyr Asn Ser Met Leu Asn Asn Ile Thr Asp Ala Ala
        355                 360                 365
Asn Lys Ala Gln Lys Asn Leu Leu Ser Arg Val Cys His Thr Leu Leu
    370                 375                 380
Asp Lys Thr Val Ser Asp Asn Ile Ile Asn Gly Arg Trp Ile Ile Leu
385                 390                 395                 400
Leu Ser Lys Phe Leu Lys Leu Ile Lys Leu Ala Gly Asp Asn Asn Leu
                405                 410                 415
Asn Asn Leu Ser Glu Leu Tyr Phe Leu Phe Arg Ile Phe Gly His Pro
            420                 425                 430
```

```
Met Val Asp Glu Arg Gln Ala Met Asp Ala Val Lys Ile Asn Cys Asn
        435                 440                 445
Glu Thr Lys Phe Tyr Leu Leu Ser Ser Leu Ser Met Leu Arg Gly Ala
    450                 455                 460
Phe Ile Tyr Arg Ile Ile Lys Gly Phe Val Asn Asn Tyr Asn Arg Trp
465                 470                 475                 480
Pro Thr Leu Arg Asn Ala Ile Val Leu Pro Leu Arg Trp Leu Thr Tyr
                485                 490                 495
Tyr Lys Leu Asn Thr Tyr Pro Ser Leu Leu Glu Leu Thr Glu Arg Asp
            500                 505                 510
Leu Ile Val Leu Ser Gly Leu Arg Phe Tyr Arg Glu Phe Arg Leu Pro
        515                 520                 525
Lys Lys Val Asp Leu Glu Met Ile Ile Asn Asp Lys Ala Ile Ser Pro
    530                 535                 540
Pro Lys Asn Leu Ile Trp Thr Ser Phe Pro Arg Asn Tyr Met Pro Ser
545                 550                 555                 560
His Ile Gln Asn Tyr Ile Glu His Glu Lys Leu Lys Phe Ser Glu Ser
                565                 570                 575
Asp Lys Ser Arg Arg Val Leu Glu Tyr Tyr Leu Arg Asp Asn Lys Phe
            580                 585                 590
Asn Glu Cys Asp Leu Tyr Asn Cys Val Val Asn Gln Ser Tyr Leu Asn
        595                 600                 605
Asn Pro Asn His Val Val Ser Leu Thr Gly Lys Glu Arg Glu Leu Ser
    610                 615                 620
Val Gly Arg Met Phe Ala Met Gln Pro Gly Met Phe Arg Gln Val Gln
625                 630                 635                 640
Ile Leu Ala Glu Lys Met Ile Ala Glu Asn Ile Leu Gln Phe Phe Pro
                645                 650                 655
Glu Ser Leu Thr Arg Tyr Gly Asp Leu Glu Leu Gln Lys Ile Leu Glu
            660                 665                 670
Leu Lys Ala Gly Ile Ser Asn Lys Ser Asn Arg Tyr Asn Asp Asn Tyr
        675                 680                 685
Asn Asn Tyr Ile Ser Lys Cys Ser Ile Ile Thr Asp Leu Ser Lys Phe
    690                 695                 700
Asn Gln Ala Phe Arg Tyr Glu Thr Ser Cys Ile Cys Ser Asp Val Leu
705                 710                 715                 720
Asp Glu Leu His Gly Val Gln Ser Leu Phe Ser Trp Leu His Leu Thr
                725                 730                 735
Ile Pro His Val Thr Ile Ile Cys Thr Tyr Arg His Ala Pro Pro Tyr
            740                 745                 750
Ile Gly Asp His Ile Val Asp Leu Asn Asn Val Asp Glu Gln Ser Gly
        755                 760                 765
Leu Tyr Arg Tyr His Met Gly Gly Ile Glu Gly Trp Cys Gln Lys Leu
    770                 775                 780
Trp Thr Ile Glu Ala Ile Ser Leu Leu Asp Leu Ile Ser Leu Lys Gly
785                 790                 795                 800
Lys Phe Ser Ile Thr Ala Leu Ile Asn Gly Asp Asn Gln Ser Ile Asp
                805                 810                 815
Ile Ser Lys Pro Ile Arg Leu Met Glu Gly Gln Thr His Ala Gln Ala
            820                 825                 830
Asp Tyr Leu Leu Ala Leu Asn Ser Leu Lys Leu Leu Tyr Lys Glu Tyr
        835                 840                 845
Ala Gly Ile Gly His Lys Leu Lys Gly Thr Glu Thr Tyr Ile Ser Arg
```

```
    850                 855                 860
Asp Met Gln Phe Met Ser Lys Thr Ile Gln His Asn Gly Val Tyr Tyr
865                 870                 875                 880
Pro Ala Ser Ile Lys Lys Val Leu Arg Val Gly Pro Trp Ile Asn Thr
                885                 890                 895
Ile Leu Asp Asp Phe Lys Val Ser Leu Glu Ser Ile Gly Ser Leu Thr
            900                 905                 910
Gln Glu Leu Glu Tyr Arg Gly Glu Ser Leu Leu Cys Ser Leu Ile Phe
        915                 920                 925
Arg Asn Val Trp Leu Tyr Asn Gln Ile Ala Leu Gln Leu Lys Asn His
    930                 935                 940
Ala Leu Cys Asn Asn Lys Leu Tyr Leu Asp Ile Leu Lys Val Leu Lys
945                 950                 955                 960
His Leu Lys Thr Phe Phe Asn Leu Asp Asn Ile Asp Thr Ala Leu Thr
                965                 970                 975
Leu Tyr Met Asn Leu Pro Met Leu Phe Gly Gly Gly Asp Pro Asn Leu
            980                 985                 990
Leu Tyr Arg Ser Phe Tyr Arg Arg Thr Pro Asp Phe Leu Thr Glu Ala
        995                 1000                1005
Ile Val His Ser Val Phe Ile Leu Ser Tyr Tyr Thr Asn His Asp Leu
    1010                1015                1020
Lys Asp Lys Leu Gln Asp Leu Ser Asp Asp Arg Leu Asn Lys Phe Leu
1025                1030                1035                1040
Thr Cys Ile Ile Thr Phe Asp Lys Asn Pro Asn Ala Glu Phe Val Thr
                1045                1050                1055
Leu Met Arg Asp Pro Gln Ala Leu Gly Ser Glu Arg Gln Ala Lys Ile
            1060                1065                1070
Thr Ser Glu Ile Asn Arg Leu Ala Val Thr Glu Val Leu Ser Thr Ala
        1075                1080                1085
Pro Asn Lys Ile Phe Ser Lys Ser Ala Gln His Tyr Thr Thr Thr Glu
    1090                1095                1100
Ile Asp Leu Asn Asp Ile Met Gln Asn Ile Glu Pro Thr Tyr Pro His
1105                1110                1115                1120
Gly Leu Arg Val Val Tyr Glu Ser Leu Pro Phe Tyr Lys Ala Glu Lys
                1125                1130                1135
Ile Val Asn Leu Ile Ser Gly Thr Lys Ser Ile Thr Asn Ile Leu Glu
            1140                1145                1150
Lys Thr Ser Ala Ile Asp Leu Thr Asp Ile Asp Arg Ala Thr Glu Met
        1155                1160                1165
Met Arg Lys Asn Ile Thr Leu Leu Ile Arg Ile Leu Pro Leu Asp Cys
    1170                1175                1180
Asn Arg Asp Lys Arg Glu Ile Leu Ser Met Glu Asn Leu Ser Ile Thr
1185                1190                1195                1200
Glu Leu Ser Lys Tyr Val Arg Glu Arg Ser Trp Ser Leu Ser Asn Ile
                1205                1210                1215
Val Gly Val Thr Ser Pro Ser Ile Met Tyr Thr Met Asp Ile Lys Tyr
            1220                1225                1230
Thr Thr Ser Thr Ile Ser Ser Gly Ile Ile Ile Glu Lys Tyr Asn Val
        1235                1240                1245
Asn Ser Leu Thr Arg Gly Glu Arg Gly Pro Thr Lys Pro Trp Val Gly
    1250                1255                1260
Ser Ser Thr Gln Glu Lys Lys Thr Met Pro Val Tyr Asn Arg Gln Val
1265                1270                1275                1280
```

```
Leu Thr Lys Lys Gln Arg Asp Gln Ile Asp Leu Leu Ala Lys Leu Asp
                1285                1290                1295
Trp Val Tyr Ala Ser Ile Asp Asn Lys Asp Glu Phe Met Glu Glu Leu
            1300                1305                1310
Ser Ile Gly Thr Leu Gly Leu Thr Tyr Glu Lys Ala Lys Lys Leu Phe
        1315                1320                1325
Pro Gln Tyr Leu Ser Val Asn Tyr Leu His Arg Leu Thr Val Ser Ser
    1330                1335                1340
Arg Pro Cys Glu Phe Pro Ala Ser Ile Pro Ala Tyr Arg Thr Thr Asn
1345                1350                1355                1360
Tyr His Phe Asp Thr Ser Pro Ile Asn Arg Ile Leu Thr Glu Lys Tyr
                1365                1370                1375
Gly Asp Glu Asp Ile Asp Ile Val Phe Gln Asn Cys Ile Ser Phe Gly
            1380                1385                1390
Leu Ser Leu Met Ser Val Val Glu Gln Phe Thr Asn Val Cys Pro Asn
        1395                1400                1405
Arg Ile Ile Leu Ile Pro Lys Leu Asn Glu Ile His Leu Met Lys Pro
    1410                1415                1420
Pro Ile Phe Thr Gly Asp Val Asp Ile His Lys Leu Lys Gln Val Ile
1425                1430                1435                1440
Gln Lys Gln His Met Phe Leu Pro Asp Lys Ile Ser Leu Thr Gln Tyr
                1445                1450                1455
Val Glu Leu Phe Leu Ser Asn Lys Thr Leu Lys Ser Gly Ser His Val
            1460                1465                1470
Asn Ser Asn Leu Ile Leu Ala His Lys Ile Ser Asp Tyr Phe His Asn
        1475                1480                1485
Thr Tyr Ile Leu Ser Thr Asn Leu Ala Gly His Trp Ile Leu Ile Ile
    1490                1495                1500
Gln Leu Met Lys Asp Ser Lys Gly Ile Phe Glu Lys Asp Trp Gly Glu
1505                1510                1515                1520
Gly Tyr Ile Thr Asp His Met Phe Ile Asn Leu Lys Val Phe Phe Asn
                1525                1530                1535
Ala Tyr Lys Thr Tyr Leu Leu Cys Phe His Lys Gly Tyr Gly Lys Ala
            1540                1545                1550
Lys Leu Glu Cys Asp Met Asn Thr Ser Asp Leu Leu Cys Val Leu Glu
        1555                1560                1565
Leu Ile Asp Ser Ser Tyr Trp Lys Ser Met Ser Lys Val Phe Leu Glu
    1570                1575                1580
Gln Lys Val Ile Lys Tyr Ile Leu Ser Gln Asp Ala Ser Leu His Arg
1585                1590                1595                1600
Val Lys Gly Cys His Ser Phe Lys Leu Trp Phe Leu Lys Arg Leu Asn
                1605                1610                1615
Val Ala Glu Phe Thr Val Cys Pro Trp Val Val Asn Ile Asp Tyr His
            1620                1625                1630
Pro Thr His Met Lys Ala Ile Leu Thr Tyr Ile Asp Leu Val Arg Met
        1635                1640                1645
Gly Leu Ile Asn Ile Asp Arg Ile His Ile Lys Asn Lys His Lys Phe
    1650                1655                1660
Asn Asp Glu Phe Tyr Thr Ser Asn Leu Phe Tyr Ile Asn Tyr Asn Phe
1665                1670                1675                1680
Ser Asp Asn Thr His Leu Leu Thr Lys His Ile Arg Ile Ala Asn Ser
                1685                1690                1695
Glu Leu Glu Asn Asn Tyr Asn Lys Leu Tyr His Pro Thr Pro Glu Thr
```

```
            1700                1705                1710
Leu Glu Asn Ile Leu Ala Asn Pro Ile Lys Ser Asn Asp Lys Lys Thr
        1715                1720                1725
Leu Asn Asp Tyr Cys Ile Gly Lys Asn Val Asp Ser Ile Met Leu Pro
    1730                1735                1740
Leu Leu Ser Asn Lys Lys Leu Ile Lys Ser Ser Ala Met Ile Arg Thr
1745                1750                1755                1760
Asn Tyr Ser Lys Gln Asp Leu Tyr Asn Leu Phe Pro Met Val Val Ile
                1765                1770                1775
Asp Arg Ile Ile Asp His Ser Gly Asn Thr Ala Lys Ser Asn Gln Leu
            1780                1785                1790
Tyr Thr Thr Thr Ser His Gln Ile Ser Leu Val His Asn Ser Thr Ser
        1795                1800                1805
Leu Tyr Cys Met Leu Pro Trp His His Ile Asn Arg Phe Asn Phe Val
    1810                1815                1820
Phe Ser Ser Thr Gly Cys Lys Ile Ser Ile Glu Tyr Ile Leu Lys Asp
1825                1830                1835                1840
Leu Lys Ile Lys Asp Pro Asn Cys Ile Ala Phe Ile Gly Glu Gly Ala
                1845                1850                1855
Gly Asn Leu Leu Leu Arg Thr Val Val Glu Leu His Pro Asp Ile Arg
            1860                1865                1870
Tyr Ile Tyr Arg Ser Leu Lys Asp Cys Asn Asp His Ser Leu Pro Ile
        1875                1880                1885
Glu Phe Leu Arg Leu Tyr Asn Gly His Ile Asn Ile Asp Tyr Gly Glu
    1890                1895                1900
Asn Leu Thr Ile Pro Ala Thr Asp Ala Thr Asn Asn Ile His Trp Ser
1905                1910                1915                1920
Tyr Leu His Ile Lys Phe Ala Glu Pro Ile Ser Leu Phe Val Cys Asp
                1925                1930                1935
Ala Glu Leu Ser Val Thr Val Asn Trp Ser Lys Ile Ile Ile Glu Trp
            1940                1945                1950
Ser Lys His Val Arg Lys Cys Lys Tyr Cys Ser Ser Val Asn Lys Cys
        1955                1960                1965
Met Leu Ile Val Lys Tyr His Ala Gln Asp Asp Ile Asp Phe Lys Leu
    1970                1975                1980
Asp Asn Ile Thr Ile Leu Lys Thr Tyr Val Cys Leu Gly Ser Lys Leu
1985                1990                1995                2000
Lys Gly Ser Glu Val Tyr Leu Val Leu Thr Ile Gly Pro Ala Asn Ile
                2005                2010                2015
Phe Pro Val Phe Asn Val Val Gln Asn Ala Lys Leu Ile Leu Ser Arg
            2020                2025                2030
Thr Lys Asn Phe Ile Met Pro Lys Lys Ala Asp Lys Glu Ser Ile Asp
        2035                2040                2045
Ala Asn Ile Lys Ser Leu Ile Pro Phe Leu Cys Tyr Pro Ile Thr Lys
    2050                2055                2060
Lys Gly Ile Asn Thr Ala Leu Ser Lys Leu Lys Ser Val Val Ser Gly
2065                2070                2075                2080
Asp Ile Leu Ser Tyr Ser Ile Ala Gly Arg Asn Glu Val Phe Ser Asn
                2085                2090                2095
Lys Leu Ile Asn His Lys His Met Asn Ile Leu Lys Trp Phe Asn His
            2100                2105                2110
Val Leu Asn Phe Arg Ser Thr Glu Leu Asn Tyr Asn His Leu Tyr Met
        2115                2120                2125
```

Val Glu Ser Thr Tyr Pro Tyr Leu Ser Glu Leu Leu Asn Ser Leu Thr
2130 2135 2140
Thr Asn Glu Leu Lys Lys Leu Ile Lys Ile Thr Gly Ser Leu Leu Tyr
2145 2150 2155 2160
Asn Phe His Asn Glu
2165

<210> 1522
<211> 391
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1522
Met Ala Leu Ser Lys Val Lys Leu Asn Asp Thr Leu Asn Lys Asp Gln
1 5 10 15
Leu Leu Ser Ser Ser Lys Tyr Thr Ile Gln Arg Ser Thr Gly Asp Asn
20 25 30
Ile Asp Thr Pro Asn Tyr Asp Val Gln Lys His Leu Asn Lys Leu Cys
35 40 45
Gly Met Leu Leu Ile Thr Glu Asp Ala Asn His Lys Phe Thr Gly Leu
50 55 60
Ile Gly Met Leu Tyr Ala Met Ser Arg Leu Gly Arg Glu Asp Thr Ile
65 70 75 80
Lys Ile Leu Lys Asp Ala Gly Tyr His Val Lys Ala Asn Gly Val Asp
85 90 95
Ile Thr Thr Tyr Arg Gln Asp Ile Asn Gly Lys Glu Met Lys Phe Glu
100 105 110
Val Leu Thr Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Ile Gln Val Asn Ile Glu
115 120 125
Ile Glu Ser Arg Lys Ser Tyr Lys Lys Leu Leu Lys Glu Met Gly Glu
130 135 140
Val Ala Pro Glu Tyr Arg His Asp Ser Pro Asp Cys Gly Met Ile Ile
145 150 155 160
Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Ile Thr Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg
165 170 175
Ser Gly Leu Thr Ala Val Ile Arg Arg Ala Asn Asn Val Leu Lys Asn
180 185 190
Glu Ile Lys Arg Tyr Lys Gly Leu Ile Pro Lys Asp Ile Ala Asn Ser
195 200 205
Phe Tyr Glu Val Phe Glu Lys His Pro His Leu Ile Asp Val Phe Val
210 215 220
His Phe Gly Ile Ala Gln Ser Ser Thr Arg Gly Gly Ser Arg Val Glu
225 230 235 240
Gly Ile Phe Ala Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ser Gly Gln Val
245 250 255
Met Leu Arg Trp Gly Val Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu
260 265 270
Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr
275 280 285
Glu Tyr Ala Gln Lys Leu Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Leu
290 295 300
Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Gln Phe Pro Asn Phe

305 310 315 320
Ser Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Met Gly Glu
325 330 335
Tyr Arg Gly Thr Pro Arg Asn Gln Asp Leu Tyr Asp Ala Ala Lys Ala
340 345 350
Tyr Ala Glu Gln Leu Lys Glu Asn Gly Val Ile Asn Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Asp Leu Thr Ala Glu Glu Leu Glu Ala Ile Lys His Gln Leu Asn Pro
370 375 380
Lys Glu Asp Asp Val Glu Leu
385 390

<210> 1523
<211> 391
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1523
Met Ala Leu Ser Lys Val Lys Leu Asn Asp Thr Leu Asn Lys Asp Gln
1 5 10 15
Leu Leu Ser Ser Ser Lys Tyr Thr Ile Gln Arg Ser Thr Gly Asp Ser
20 25 30
Ile Asp Thr Pro Asn Tyr Asp Val Gln Lys His Ile Asn Lys Leu Cys
35 40 45
Gly Met Leu Leu Ile Thr Glu Asp Ala Asn His Lys Phe Thr Gly Leu
50 55 60
Ile Gly Met Leu Tyr Ala Met Ser Arg Leu Gly Arg Glu Asp Thr Ile
65 70 75 80
Lys Ile Leu Arg Asp Ala Gly Tyr His Val Lys Ala Asn Gly Val Asp
85 90 95
Val Thr Thr His Arg Gln Asp Ile Asn Gly Lys Glu Met Lys Phe Glu
100 105 110
Val Leu Thr Leu Ser Ser Leu Thr Thr Glu Ile Gln Ile Asn Ile Glu
115 120 125
Ile Glu Ser Arg Lys Ser Tyr Lys Lys Met Leu Lys Glu Met Gly Glu
130 135 140
Val Ala Pro Glu Tyr Arg His Asp Ser Pro Asp Cys Gly Met Ile Ile
145 150 155 160
Leu Cys Ile Ala Ala Leu Val Ile Thr Lys Leu Ala Ala Gly Asp Arg
165 170 175
Ser Gly Leu Thr Ala Val Ile Arg Arg Ala Asn Asn Val Leu Lys Asn
180 185 190
Glu Met Lys Arg Tyr Lys Gly Leu Leu Pro Lys Asp Ile Ala Asn Ser
195 200 205
Phe Tyr Glu Val Phe Glu Lys Tyr Pro His Phe Ile Asp Val Phe Val
210 215 220
His Phe Gly Ile Ala Gln Ser Ser Thr Arg Gly Gly Ser Arg Val Glu
225 230 235 240
Gly Ile Phe Ala Gly Leu Phe Met Asn Ala Tyr Gly Ala Gly Gln Val
245 250 255
Met Leu Arg Trp Gly Val Leu Ala Lys Ser Val Lys Asn Ile Met Leu
260 265 270

Gly His Ala Ser Val Gln Ala Glu Met Glu Gln Val Val Glu Val Tyr
275 280 285
Glu Tyr Ala Gln Lys Leu Gly Gly Glu Ala Gly Phe Tyr His Ile Leu
290 295 300
Asn Asn Pro Lys Ala Ser Leu Leu Ser Leu Thr Gln Phe Pro His Phe
305 310 315 320
Ser Ser Val Val Leu Gly Asn Ala Ala Gly Leu Gly Ile Met Gly Glu
325 330 335
Tyr Arg Gly Thr Pro Arg Asn Gln Asp Leu Tyr Asp Ala Ala Lys Ala
340 345 350
Tyr Ala Glu Gln Leu Lys Glu Asn Gly Val Ile Asn Tyr Ser Val Leu
355 360 365
Asp Leu Thr Ala Glu Glu Leu Glu Ala Ile Lys His Gln Leu Asn Pro
370 375 380
Lys Asp Asn Asp Val Glu Leu
385 390

<210> 1524
<211> 241
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1524
Met Glu Lys Phe Ala Pro Glu Phe His Gly Glu Asp Ala Asn Asn Arg
1 5 10 15
Ala Thr Lys Phe Leu Glu Ser Ile Lys Gly Lys Phe Thr Ser Pro Lys
20 25 30
Asp Pro Lys Lys Lys Asp Ser Ile Ile Ser Val Asn Ser Ile Asp Ile
35 40 45
Glu Val Thr Lys Glu Ser Pro Ile Thr Ser Asn Ser Thr Ile Met Asn
50 55 60
Pro Thr Asn Glu Thr Asp Asp Thr Val Gly Asn Lys Pro Asn Tyr Gln
65 70 75 80
Arg Lys Pro Leu Val Ser Phe Lys Glu Asp Pro Met Leu Ser Asp Asn
85 90 95
Pro Phe Ser Lys Leu Tyr Lys Glu Thr Ile Glu Thr Phe Asp Asn Asn
100 105 110
Glu Glu Glu Ser Ser Tyr Ser Tyr Glu Glu Ile Asn Asp Gln Thr Asn
115 120 125
Asp Asn Ile Thr Ala Arg Leu Asp Arg Ile Asp Glu Lys Leu Ser Glu
130 135 140
Ile Leu Gly Met Leu His Thr Leu Val Val Ala Ser Ala Gly Pro Thr
145 150 155 160
Ser Ala Arg Asp Gly Ile Arg Asp Ala Met Val Gly Leu Arg Glu Glu
165 170 175
Met Ile Glu Lys Ile Arg Thr Glu Ala Leu Met Thr Asn Asn Arg Leu
180 185 190
Glu Ala Met Ala Arg Leu Arg Asn Glu Glu Ser Glu Lys Met Ala Lys
195 200 205
Asp Thr Ser Asp Glu Val Ser Leu Asn Pro Thr Ser Glu Lys Leu Asn
210 215 220
Asn Leu Leu Glu Gly Asn Asp Ser Asp Asp Asp Leu Ser Leu Glu Asp

225 230 235 240
Phe

<210> 1525
<211> 256
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1525
Met Glu Thr Tyr Val Asn Lys Leu His Glu Gly Ser Thr Tyr Thr Ala
1 5 10 15
Ala Val Gln Tyr Asn Val Leu Glu Lys Asp Asp Asp Pro Ala Ser Leu
20 25 30
Thr Ile Trp Val Pro Met Phe Gln Ser Ser Met Pro Ala Asp Leu Leu
35 40 45
Ile Lys Glu Leu Ala Asn Val Asn Ile Leu Val Lys Gln Ile Ser Thr
50 55 60
Pro Lys Gly Pro Ser Leu Arg Val Met Ile Asn Ser Arg Ser Ala Val
65 70 75 80
Leu Ala Gln Met Pro Ser Lys Phe Thr Ile Cys Ala Asn Val Ser Leu
85 90 95
Asp Glu Arg Ser Lys Leu Ala Tyr Asp Val Thr Thr Pro Cys Glu Ile
100 105 110
Lys Ala Cys Ser Leu Thr Cys Leu Lys Ser Lys Asn Met Leu Thr Thr
115 120 125
Val Lys Asp Leu Thr Met Lys Thr Leu Asn Pro Thr His Asp Ile Ile
130 135 140
Ala Leu Cys Glu Phe Glu Asn Ile Val Thr Ser Lys Lys Val Ile Ile
145 150 155 160
Pro Thr Tyr Leu Arg Ser Ile Ser Val Arg Asn Lys Asp Leu Asn Thr
165 170 175
Leu Glu Asn Ile Thr Thr Thr Glu Phe Lys Asn Ala Ile Thr Asn Ala
180 185 190
Lys Ile Ile Pro Tyr Ser Gly Leu Leu Leu Val Ile Thr Val Thr Asp
195 200 205
Asn Lys Gly Ala Phe Lys Tyr Ile Lys Pro Gln Ser Gln Phe Ile Val
210 215 220
Asp Leu Gly Ala Tyr Leu Glu Lys Glu Ser Ile Tyr Tyr Val Thr Thr
225 230 235 240
Asn Trp Lys His Thr Ala Thr Arg Phe Ala Ile Lys Pro Met Glu Asp
245 250 255

<210> 1526
<211> 64
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1526
Met Glu Asn Thr Ser Ile Thr Ile Glu Phe Ser Ser Lys Phe Trp Pro
1 5 10 15

```
Tyr Phe Thr Leu Ile His Met Ile Thr Thr Ile Ile Ser Leu Leu Ile
            20                  25                  30
Ile Ile Ser Ile Met Ile Ala Ile Leu Asn Lys Leu Cys Glu Tyr Asn
        35                  40                  45
Ala Phe His Asn Lys Thr Phe Glu Leu Pro Arg Ala Arg Ile Asn Thr
    50                  55                  60


<210> 1527
<211> 574
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<220>

<400> 1527
Met Glu Leu Pro Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Ala
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Leu Cys Phe Val Ser Ser Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Pro Ala Ala Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Thr Lys Asn Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Ile Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
```

```
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Asn Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Ser
                565                 570
```

<210> 1528
<211> 83
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp ở người

<400> 1528

```
Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Leu Asn Lys Glu Thr Thr
 1               5                  10                  15
Thr Asn Pro Thr Lys Asn Leu Thr Leu Lys Thr Thr Glu Arg Asp Thr
            20                  25                  30
Ser Thr Ser Gln Ser Thr Val Leu Asp Thr Ser Thr Ser Lys His Ile
        35                  40                  45
Ile Leu Gln Gln Ser Leu His Ser Thr Thr Pro Glu Asn Thr Pro Asn
    50                  55                  60
Phe Thr Gln Thr Pro Thr Ala Ser Glu Pro Ser Thr Ser Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80
```

Gln Lys Thr

<210> 1529
<211> 21
<212> PRT
<213> Bufo gargarizans

<220>
<223> Asian toad Buforin II

<400> 1529
Thr Arg Ser Ser Arg Ala Gly Leu Gln Phe Pro Val Gly Arg Val His
1 5 10 15
Arg Leu Leu Arg Lys
20

<210> 1530
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV3

<400> 1530
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser
1 5 10 15

<210> 1531
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV6

<400> 1531
Gly Arg Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys Arg Lys Arg Leu Lys
1 5 10 15
Pro

<210> 1532
<211> 15
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> DPV7

<400> 1532
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Asp Pro
 1   5   10   15

<210> 1533
<211> 17
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV7b

<400> 1533
Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Lys Leu Gly Lys Lys Arg Pro Arg Ser
 1   5   10   15
Arg

<210> 1534
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> DPV3/10

<400> 1534
Arg Lys Lys Arg Arg Arg Glu Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg
 1   5   10   15
His Leu

<210> 1535
<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV10/6

<400> 1535
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg Glu Ser Gly Lys Lys Arg Lys
 1   5   10   15
Arg Lys Arg

<210> 1536

<211> 19
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV1047

<400> 1536
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 1537
<211> 18
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV1048

<400> 1537
Val Lys Arg Gly Leu Lys Leu Arg His Val Arg Pro Arg Val Thr Arg
 1   5   10   15
Asp Val

<210> 1538
<211> 14
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV10

<400> 1538
Ser Arg Arg Ala Arg Arg Ser Pro Arg His Leu Gly Ser Gly
 1   5   10

<210> 1539
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV15

<400> 1539
Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg
 1   5   10   15

<210> 1540
<211> 22
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> DPV15b

<400> 1540
Gly Ala Tyr Asp Leu Arg Arg Arg Glu Arg Gln Ser Arg Leu Arg Arg
 1   5   10   15
Arg Glu Arg Gln Ser Arg
            20

<210> 1541
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> GALA

<400> 1541
Trp Glu Ala Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu His
 1   5   10   15
Leu Ala Glu Ala Leu Ala Glu Ala Leu Glu Ala Leu Ala Ala
            20   25   30

<210> 1542
<211> 21
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Chuỗi fibrinogen beta ở người

<400> 1542
Lys Gly Ser Trp Tyr Ser Met Arg Lys Met Ser Met Lys Ile Arg Pro
 1   5   10   15
Phe Phe Pro Gln Gln
            20

<210> 1543
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>

<223> Tiền chất chuỗi fibrinogen gamma ở người

<400> 1543
Lys Thr Arg Tyr Tyr Ser Met Lys Lys Thr Thr Met Lys Ile Ile Pro
 1   5   10   15
Phe Asn Arg Leu
            20

<210> 1544
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi fibrinogen alpha ở người

<400> 1544
Arg Gly Ala Asp Tyr Ser Leu Arg Ala Val Arg Met Lys Ile Arg Pro
 1   5   10   15
Leu Val Thr Gln
            20

<210> 1545
<211> 24
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> HCT (9-32) ở người

<400> 1545
Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln
 1   5   10   15
Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
            20

<210> 1546
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> HN-1

<400> 1546
Thr Ser Pro Leu Asn Ile His Asn Gly Gln Lys Leu
 1   5   10

<210> 1547

<211> 12
<212> PRT
<213> Virut cúm

<220>
<223> Nucleoprotein virut cúm (NLS)

<400> 1547
Asn Ser Ala Ala Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser
1 5 10

<210> 1548
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> KALA

<400> 1548
Trp Glu Ala Lys Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys His
1 5 10 15
Leu Ala Lys Ala Leu Ala Lys Ala Leu Lys Ala Cys Glu Ala
20 25 30

<210> 1549
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Ku70

<400> 1549
Val Pro Met Leu Lys Pro Met Leu Lys Glu
1 5 10

<210> 1550
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MAP

<400> 1550
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ala

<210> 1551
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> MPG

<400> 1551
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Phe Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 1552
<211> 16
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi ở người 4

<400> 1552
Ala Ala Val Ala Leu Leu Pro Ala Val Leu Leu Ala Leu Leu Ala Pro
1 5 10 15

<210> 1553
<211> 9
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Human N50 (NLS of NF-kB P50)

<400> 1553
Val Gln Arg Lys Arg Gln Lys Leu Met
1 5

<210> 1554
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Pep-1

<400> 1554
Lys Glu Thr Trp Trp Glu Thr Trp Trp Thr Glu Trp Ser Gln Pro Lys

1 5 10 15
Lys Lys Arg Lys Val
20

<210> 1555
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Pep-7

<400> 1555
Ser Asp Leu Trp Glu Met Met Met Val Ser Leu Ala Cys Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 1556
<211> 16
<212> PRT
<213> Drosophila antennapedia

<220>
<223> Penetratin của ruồi giấm

<400> 1556
Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 1557
<211> 17
<212> PRT
<213> Drosophila antennapedia

<220>
<223> Biến thể penetratin của ruồi giấm

<400> 1557
Gly Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
1 5 10 15
Lys

<210> 1558
<211> 7
<212> PRT
<213> Drosophila antennapedia

<220>
<223> Penetratin ngắn của ruồi giấm

<400> 1558
Arg Arg Met Lys Trp Lys Lys
 1   5

<210> 1559
<211> 17
<212> PRT
<213> Drosophila antennapedia

<220>
<223> Penetratin của ruồi giấm 42-58

<400> 1559
Glu Arg Gln Ile Lys Ile Trp Phe Gln Asn Arg Arg Met Lys Trp Lys
 1   5   10   15
Lys

<210> 1560
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Poly Arginin R7

<400> 1560
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 1561
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Poly Arginin R9

<400> 1561
Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg
 1   5

<210> 1562
<211> 16
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<220>

<223> Rat pISL

<400> 1562
Arg Val Ile Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys Lys
1 5 10 15

<210> 1563
<211> 28
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> Prion mouse PrPc1-28

<400> 1563
Met Ala Asn Leu Gly Tyr Trp Leu Leu Ala Leu Phe Val Thr Met Trp
1 5 10 15
Thr Asp Val Gly Leu Cys Lys Lys Arg Pro Lys Pro
20 25

<210> 1564
<211> 18
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> PVEC ở chuột

<400> 1564
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15
Ser Lys

<210> 1565
<211> 16
<212> PRT
<213> Mus musculus

<220>
<223> Biến thể PVEC ở chuột

<400> 1565
Leu Leu Ile Ile Leu Arg Arg Arg Ile Arg Lys Gln Ala His Ala His
1 5 10 15

<210> 1566
<211> 18
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> SAP

<400> 1566
Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro Pro Pro Val Arg Leu Pro
 1   5   10   15
Pro Pro

<210> 1567
<211> 7
<212> PRT
<213> Simian virus

<220>
<223> SV-40 (NLS)

<400> 1567
Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
 1   5

<210> 1568
<211> 18
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<220>
<223> SynB1 ở lợn

<400> 1568
Arg Gly Gly Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe Ser Thr Ser Thr
 1   5   10   15
Gly Arg

<210> 1569
<211> 10
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<220>
<223> SynB3 ở lợn

<400> 1569
Arg Arg Leu Ser Tyr Ser Arg Arg Arg Phe
 1   5   10

<210> 1570
<211> 17
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<220>
<223> SynB4 ở lợn

<400> 1570
Ala Trp Ser Phe Arg Val Ser Tyr Arg Gly Ile Ser Tyr Arg Arg Ser
 1   5   10   15
Arg

<210> 1571
<211> 14
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 47-60

<400> 1571
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
 1   5   10

<210> 1572
<211> 11
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 47-57

<400> 1572
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 1573
<211> 10
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 47-56

<400> 1573
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5   10

<210> 1574
<211> 9
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 48-56

<400> 1574
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 1575
<211> 10
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 48-57

<400> 1575
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5   10

<210> 1576
<211> 9
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 49-57

<400> 1576
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg
 1   5

<210> 1577
<211> 8
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 49-56

<400> 1577
Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg
 1   5

<210> 1578
<211> 13
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 48-60

<400> 1578
Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln
1 5 10

<210> 1579
<211> 5
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 48-52

<400> 1579
Gly Arg Lys Lys Arg
1 5

<210> 1580
<211> 36
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 37-72

<400> 1580
Cys Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg
1 5 10 15
Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser
20 25 30
Leu Ser Lys Gln
35

<210> 1581
<211> 35
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 38-72

<400> 1581
Phe Ile Thr Lys Ala Leu Gly Ile Ser Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg

```
 1               5                  10                  15
Gln Arg Arg Arg Pro Pro Gln Phe Ser Gln Thr His Gln Val Ser Leu
            20                  25                  30
Ser Lys Gln
        35
```

<210> 1582
<211> 13
<212> PRT
<213> Virut suy giảm miễn dịch ở người

<220>
<223> HIV typ I Tat 47-59

<400> 1582
Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg Pro Pro
 1   5   10

<210> 1583
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan

<400> 1583
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu
 1   5   10   15
Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
            20   25

<210> 1584
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Transportan 10

<400> 1584
Ala Gly Tyr Leu Leu Gly Lys Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu
 1   5   10   15
Ala Lys Lys Ile Leu
            20

<210> 1585
<211> 12
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Dẫn xuất transportan

<400> 1585
Gly Trp Thr Leu Asn Ser Ala Gly Tyr Leu Leu Gly
 1   5   10

<210> 1586
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Dẫn xuất transportan

<400> 1586
Ile Asn Leu Lys Ala Leu Ala Ala Leu Ala Lys Lys Ile Leu
 1   5   10

<210> 1587
<211> 34
<212> PRT
<213> Virut Herpes simplex

<220>
<223> Virut Herpes simplex 1 VP22

<400> 1587
Asp Ala Ala Thr Ala Thr Arg Gly Arg Ser Ala Ala Ser Arg Pro Thr
 1   5   10   15
Glu Arg Pro Arg Ala Pro Ala Arg Ser Ala Ser Arg Pro Arg Arg Pro
            20   25   30
Val Asp

<210> 1588
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> VT5

<400> 1588
Asp Pro Lys Gly Asp Pro Lys Gly Val Thr Val Thr Val Thr Val Thr
 1   5   10   15
Val Thr Gly Lys Gly Asp Pro Lys Pro Asp
            20   25

<210> 1589
<211> 27
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit dựa trên trình tự tín hiệu

<400> 1589
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
 1   5   10   15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
            20   25

<210> 1590
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit mẫu vừa ưa nước vừa kỵ nước

<400> 1590
Lys Leu Ala Leu Lys Leu Ala Leu Lys Ala Leu Lys Ala Ala Leu Lys
 1   5   10   15
Leu Ala

<210> 1591
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Thấm qua thành tế bào vi khuẩn

<400> 1591
Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys Phe Phe Lys
 1   5   10

<210> 1592
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> LL-37 ở người

<400> 1592
Leu Leu Gly Asp Phe Phe Arg Lys Ser Lys Glu Lys Ile Gly Lys Glu
 1   5   10   15
Phe Lys Arg Ile Val Gln Arg Ile Lys Asp Phe Leu Arg Asn Leu Val
            20   25   30
Pro Arg Thr Glu Ser
        35

<210> 1593
<211> 31
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<220>
<223> Cecropin P1 ở lợn

<400> 1593
Ser Trp Leu Ser Lys Thr Ala Lys Lys Leu Glu Asn Ser Ala Lys Lys
 1   5   10   15
Arg Ile Ser Glu Gly Ile Ala Ile Ala Ile Gln Gly Gly Pro Arg
            20   25   30

<210> 1594
<211> 30
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Human alpha defensin

<400> 1594
Ala Cys Tyr Cys Arg Ile Pro Ala Cys Ile Ala Gly Glu Arg Arg Tyr
 1   5   10   15
Gly Thr Cys Ile Tyr Gln Gly Arg Leu Trp Ala Phe Cys Cys
            20   25   30

<210> 1595
<211> 36
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Human beta defensin

<400> 1595
Asp His Tyr Asn Cys Val Ser Ser Gly Gly Gln Cys Leu Tyr Ser Ala
 1   5   10   15
Cys Pro Ile Phe Thr Lys Ile Gln Gly Thr Cys Tyr Arg Gly Lys Ala
            20   25   30
Lys Cys Cys Lys

35

<210> 1596
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Bactenecin

<400> 1596
Arg Lys Cys Arg Ile Trp Ile Arg Val Cys Arg
1 5 10

<210> 1597
<211> 42
<212> PRT
<213> Sus scrofa

<220>
<223> Porcine PR-39

<400> 1597
Arg Arg Arg Pro Arg Pro Pro Tyr Leu Pro Arg Pro Arg Pro Pro Pro
1 5 10 15
Phe Phe Pro Pro Arg Leu Pro Pro Arg Ile Pro Pro Gly Phe Pro Pro
20 25 30
Arg Phe Pro Pro Arg Phe Pro Gly Lys Arg
35 40

<210> 1598
<211> 13
<212> PRT
<213> Bos taurus

<220>
<223> Bovine Indolicidin

<400> 1598
Ile Leu Pro Trp Lys Trp Pro Trp Trp Pro Trp Arg Arg
1 5 10

<210> 1599
<211> 27
<212> PRT
<213> Simian immunodeficiency virus

<220>
<223> SIV MPS

<400> 1599
Gly Ala Leu Phe Leu Gly Trp Leu Gly Ala Ala Gly Ser Thr Met Gly
1 5 10 15
Ala Trp Ser Gln Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val
20 25

<210> 1600
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pIs1

<400> 1600
Pro Val Ile Arg Arg Val Trp Phe Gln Asn Lys Arg Cys Lys Asp Lys
1 5 10 15
Lys

<210> 1601
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Vùng ổn định chuỗi nặng hIgG1

<400> 1601
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

```
                165                 170                 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 1602
<211> 326
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Vùng ổn định chuỗi nặng hIgG2

<400> 1602

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser 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 Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
```

```
                165                 170                 175
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 1603
<211> 377
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Vùng ổn định chuỗi nặng hIgG3

<400> 1603

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 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 Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110
Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125
Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140
Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
```

```
                165                 170                 175
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220
Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    290                 295                 300
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305                 310                 315                 320
Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                325                 330                 335
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
            340                 345                 350
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
        355                 360                 365
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    370                 375
```

<210> 1604
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vùng ổn định chuỗi nặng hIgG4

<400> 1604

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
```

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

<210> 1605
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> hIgG1 Fc

<400> 1605

```
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 1               5                  10                  15
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
```

```
        115                 120                 125
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 1606
<211> 232
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> hIgG1 Fc

<400> 1606

```
Glu Pro Arg Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1               5                  10                  15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
    50                  55                  60
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65                  70                  75                  80
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
                85                  90                  95
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Asp Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
            100                 105                 110
Leu Pro Ala Pro Met Gln Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
        115                 120                 125
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
    130                 135                 140
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Arg
145                 150                 155                 160
His Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
                165                 170                 175
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
            180                 185                 190
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
        195                 200                 205
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
```

210 215 220
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 1607
<211> 129
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Rsv6/11/21/22/23

<400> 1607
Gln Val Lys Leu Leu Glu Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Val Thr Phe Ser Ala
20 25 30
Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Val Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser
50 55 60
Val Lys Gly Arg Leu Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
65 70 75 80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Ser His Leu Pro Asp Tyr Trp Asn Leu Asp Tyr Thr Arg Phe
100 105 110
Phe Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120 125
Ser

<210> 1608
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23 CDR1 chuỗi nặng

<400> 1608
Ala Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 1609
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Rsv6/11/21/22/23 CDR2 chuỗi nặng

<400> 1609
Gly Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 1610
<211> 19
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv6/11/21/22/23 CDR3 chuỗi nặng

<400> 1610
His Leu Pro Asp Tyr Trp Asn Leu Asp Tyr Thr Arg Phe Phe Tyr Tyr
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 1611
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nặng Rsv13/19H

<400> 1611
Gln Val Lys Leu Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Leu Ala
 1   5   10   15
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Thr Thr Leu Ser Gly
            20   25   30
Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45
Val Ser Ser Ile Thr Gly Gly Ser Asn Phe Ile Asn Tyr Ser Asp Ser
    50   55   60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
65   70   75   80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala Thr Ala Pro Ile Ala Pro Pro Tyr Phe Asp His Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 1612
<211> 5

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19H CDR1 chuỗi nặng

<400> 1612
Gly Tyr Thr Met His
 1   5

<210> 1613
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19H CDR2 chuỗi nặng

<400> 1613
Ser Ile Thr Gly Gly Ser Asn Phe Ile Asn Tyr Ser Asp Ser Val Lys
 1   5   10   15
Gly

<210> 1614
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19H CDR3 chuỗi nặng

<400> 1614
Ala Pro Ile Ala Pro Pro Tyr Phe Asp His
 1   5   10

<210> 1615
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ Rsv 6/11/21/22

<400> 1615
Met Ala Glu Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Thr Gln Ser Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

```
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr Asp Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ile Ser Pro
                85                  90                  95
Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 1616
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22 CDR1 chuỗi nhẹ

<400> 1616
Arg Ala Thr Gln Ser Ile Ser Ser Asn Tyr Leu Ala
 1   5   10

<210> 1617
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22 CDR2 chuỗi nhẹ

<400> 1617
Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
 1   5

<210> 1618
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv 6/11/21/22 CDR3 chuỗi nhẹ

<400> 1618
Gln Gln Tyr Asp Ile Ser Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 1619
<211> 109
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ Rsv23

<400> 1619
Met Ala Glu Leu Thr Gln Ser Pro Val Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Val Ala Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asp Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr
            100   105

<210> 1620
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv23 CDR1 chuỗi nhẹ

<400> 1620
Lys Ala Ser Gln Asn Ile Asn Asp Asn Leu Ala
 1   5   10

<210> 1621
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv23 CDR2 chuỗi nhẹ

<400> 1621
Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1   5

<210> 1622
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv23 CDR3 chuỗi nhẹ

<400> 1622
Gln Gln Tyr Gly Gly Ser Pro Tyr Thr
1 5

<210> 1623
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Chuỗi nhẹ Rsv13/19

<400> 1623
Met Ala Glu Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Gln Ser Val Ser Asn Phe
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Ser Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Met Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Leu Ala Met Tyr Tyr Cys Gln Ala Ser Ile Asn Thr Pro Leu
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Arg Ile Asp Met Arg Arg Thr
100 105

<210> 1624
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19 CDR1 chuỗi nhẹ

<400> 1624
Arg Ala Thr Gln Ser Val Ser Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 1625
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19 CDR2 chuỗi nhẹ

<400> 1625
Asp Ala Ser Thr Ser Gln Ser
1 5

<210> 1626
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Rsv13/19 CDR3 chuỗi nhẹ

<400> 1626
Gln Ala Ser Ile Asn Thr Pro Leu
1 5

<210> 1627
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> 58C5 CDRH1

<400> 1627
Ser Asp Asn Tyr Tyr Trp Thr
1 5

<210> 1628
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> sc5 CDRH1

<400> 1628
Gly Ser Asn Trp Trp Asn
1 5

<210> 1629
<211> 574
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp

<220>
<223> Protein F

<400> 1629

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
```

```
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 1630
<211> 574
<212> PRT
<213> Virut hợp bào hô hấp

<220>
<223> Protein F (P03420)

<400> 1630

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Glu Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Val Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Pro Pro Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
```

```
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Ile Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Met Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Asn Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 1631

<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> 5' L Vlambda 1

<400> 1631
ggtcctgggc ccagtctgtg ctg 23

<210> 1632
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 2

<400> 1632
ggtcctgggc ccagtctgcc ctg 23

<210> 1633
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 3

<400> 1633
gctctgtgac ctcctatgag ctg 23

<210> 1634
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 4/5

<400> 1634
ggtctctctc scagcytgtg ctg 23

<210> 1635
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 6

<400> 1635
gttcttgggc caattttatg ctg 23

<210> 1636
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 7

<400> 1636
ggtccaattc ycaggctgtg gtg 23

<210> 1637
<211> 23
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Đoạn mồi 5′ L Vlambda 8

<400> 1637
gagtggattc tcagactgtg gtg 23

<210> 1638
<211> 6822
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Vật truyền 28d11/pCAL

<400> 1638
atgcattagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc catatatgga 60
gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca acgacccccg 120
cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga ctttccattg 180
acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc aagtgtatca 240
tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct ggcattatgc 300
ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat tagtcatcgc 360
tattaccatg gtgatgcggt tttggcagta catcaatggg cgtggatagc ggtttgactc 420
acggggattt ccaagtctcc accccattga cgtcaatggg agtttgtttt ggcaccaaaa 480
tcaacgggac tttccaaaat gtcgtaacaa ctccgcccca ttgacgcaaa tgggcggtag 540
gcgtgtacgg tgggaggtct atataagcag agctggttta gtgaaccgtc agatccgcta 600
gcgattacgc caagctcgaa attaaccctc actaaaggga acaaaagctg gagctccacc 660
gcggtggcgg ccgcccacca tggactggac ctggcggatc ctgttcctgg tggccgcggc 720
caccggggcc cacagccagc tgcagctgca ggagtcgggc ccaggactgg tgaaggtttc 780
ggacaccctg tccctcagct gcactgtctc tggtgactcc atcaatagtt attcctggag 840
ttggatccgg cagccccag ggaagggact tgagtggatt ggatatctct attacagtgg 900
gagctccaat tatagtccct ccctcaaggg ccgagtcacc atgtcgctag acacgtccaa 960
gaaccagttt tccctgaagc ttcactctct gaccgctgcg gacacggccg tctattactg 1020
tgcgagagga tcttgtggta gaaccacctg ctactgggaa aaccactact acatggacgt 1080
ctggggcaaa gggaccgcgg tcaccgtctc ctcacagctg cagctgcagg agtcgggccc 1140
aggactggtg aaggtttcgg acaccctgtc cctcagctgc actgtctctg gtgactccat 1200
caatagttat tcctggagtt ggatccggca gcccccaggg aagggacttg agtggattgg 1260

atatctctat tacagtggga gctccaatta tagtccctcc ctcaagggcc gagtcaccat 1320
gtcgctagac acgtccaaga accagttttc cctgaagctt cactctctga ccgctgcgga 1380
cacggccgtc tattactgtg cgagaggatc ttgtggtaga accacctgct actgggaaaa 1440
ccactactac atggacgtct ggggcaaagg gaccgcggtc accgtctcct cagctagcac 1500
caagggcccc agcgtgttcc ccctggcccc cagcagcaag agcaccagcg gcggcaccgc 1560
cgccctgggc tgcctggtga aggactactt ccccgagccc gtgaccgtga gctggaacag 1620
cggcgccctg accagcggcg tgcacacctt ccccgccgtg ctgcagagca gcggcctgta 1680
cagcctgagc agcgtggtga ccgtgcccag cagcagcctg ggcacccaga cctacatctg 1740
caacgtgaac cacaagccca gcaacaccaa ggtggacaag aaggtggagc ccaagagctg 1800
cgacaaaact cacacatgcc caccgtgccc agcacctgaa ctcctggggg gaccgtcagt 1860
cttcctcttc cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggaccc ctgaggtcac 1920
atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga 1980
cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta 2040
ccgggtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa 2100
gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa 2160
agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa 2220
gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgccgtgga 2280
gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc 2340
cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg 2400
gaacgtcttc tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag 2460
cctctccctg tctccgggta aacgggccaa gcgggcaccc gtgaagcaga ccctgaactt 2520
cgacctgctg aagctggccg gcgacgtgga gagcaacccc ggccccatga ggctccctgc 2580
tcagctcctg gggctgctaa tgctctgggt ccctggctcg agtgaggttc tgcctgtgct 2640
gactcagcca ccctcagcgt ctgcgacccc cgggcagagg gtcaccatct cttgttctgg 2700
aagcagctcc aacatcgggc gtaatactgt aaactggtac cagcgtctcc caggaacggc 2760
ccccaaactc ctcatctata atactaatca gcggccctca ggggtccctg accgattctc 2820
tggctccaag tctggcacct cagccgccct ggccatcagt ggactccagt ctgaggatga 2880
ggctgagtat tactgtgcag cctgggatga cagcctgaat ggcctttctt gggtgttcgg 2940
cggagggacc aagctgaccg tcctaagtca gcccaaggct gccccctcgg tcactctgtt 3000
cccgccctcc tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcataagtga 3060
cttctacccg ggagccgtga cagcctggaa ggcagatagc agccacgtca aggcgggagt 3120
ggagaccacc acaccctcca aacaaagcaa caacaagtac gcggccagca gctacctgag 3180
cctgacgcct gagcagtgga agtcccacaa aagctacagc tgccaggtca cgcatgaagg 3240
gagcaccgtg gagaagacaa ttgcccctac agaatgctca taaggccggg acggccggta 3300
ccaggtaagt gtacccaatt cgccctatag tgagtcgtat tacaattcac tcgatcgccc 3360
ttcccaacag ttgcgcagcc tgaatggcga atggagatcc aatttttaag tgtataatgt 3420
gttaaactac tgattctaat tgtttgtgta ttttagattc acagtcccaa ggctcatttc 3480
aggcccctca gtcctcacag tctgttcatg atcataatca gccataccac atttgtagag 3540
gttttacttg ctttaaaaaa cctcccacac ctccccctga acctgaaaca taaaatgaat 3600
gcaattgttg ttgttaactt gtttattgca gcttataatg gttacaaata aagcaatagc 3660
atcacaaatt tcacaaataa agcatttttt tcactgcatt ctagttgtgg tttgtccaaa 3720
ctcatcaatg tatcttaacg cgtaaattgt aagcgttaat attttgttaa aattcgcgtt 3780
aaatttttgt taaatcagct catttttaa ccaataggcc gaaatcggca aaatcccttа 3840
taaatcaaaa gaatagaccg agatagggtt gagtgttgtt ccagtttgga acaagagtcc 3900
actattaaag aacgtggact ccaacgtcaa agggcgaaaa accgtctatc agggcgatgg 3960
cccactacgt gaaccatcac cctaatcaag ttttttgggg tcgaggtgcc gtaaagcact 4020
aaatcggaac cctaaaggga gcccccgatt tagagcttga cggggaaagc cggcgaacgt 4080
ggcgagaaag gaagggaaga aagcgaaagg agcgggcgct agggcgctgg caagtgtagc 4140
ggtcacgctg cgcgtaacca ccacacccgc cgcgcttaat gcgccgctac agggcgcgtc 4200
aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg aacccctatt tgtttatttt tctaaataca 4260
ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata accctgataa atgcttcaat aatattgaaa 4320
aaggaagaat cctgaggcgg aaagaaccag ctgtggaatg tgtgtcagtt agggtgtgga 4380
aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca 4440

accaggtgtg gaaagtcccc aggctcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc 4500
aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccca tcccgccccc aactccgccc 4560
agttccgccc attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag 4620
gccgcctccg cctctgagct attccagaag tagtgaggag gctttttttgg aggcctaggc 4680
ttttgcaaag atcgatcaag agacaggatg aggatcgttt cgcatgattg aacaagatgg 4740
attgcacgca ggttctccgg ccgcttgggt ggagaggcta ttcggctatg actgggcaca 4800
acagacaatc ggctgctctg atgccgccgt gttccggctg tcagcgcagg ggcgcccggt 4860
tctttttgtc aagaccgacc tgtccggtgc cctgaatgaa ctgcaagacg aggcagcgcg 4920
gctatcgtgg ctggccacga cgggcgttcc ttgcgcagct gtgctcgacg ttgtcactga 4980
agcgggaagg gactggctgc tattgggcga agtgccgggg caggatctcc tgtcatctca 5040
ccttgctcct gccgagaaag tatccatcat ggctgatgca atgcggcggc tgcatacgct 5100
tgatccggct acctgcccat tcgaccacca agcgaaacat cgcatcgagc gagcacgtac 5160
tcggatggaa gccggtcttg tcgatcagga tgatctggac gaagaacatc aggggctcgc 5220
gccagccgaa ctgttcgcca ggctcaaggc gagcatgccc gacggcgagg atctcgtcgt 5280
gacccatggc gatgcctgct tgccgaatat catggtggaa aatggccgct tttctggatt 5340
catcgactgt ggccggctgg gtgtggcgga ccgctatcag gacatagcgt tggctacccg 5400
tgatattgct gaagaacttg gcggcgaatg ggctgaccgc ttcctcgtgc tttacggtat 5460
cgccgctccc gattcgcagc gcatcgcctt ctatcgcctt cttgacgagt tcttctgagc 5520
gggactctgg ggttcgaaat gaccgaccaa gcgacgccca acctgccatc acgagatttc 5580
gattccaccg ccgccttcta tgaaaggttg ggcttcggaa tcgttttccg ggacgccggc 5640
tggatgatcc tccagcgcgg ggatctcatg ctggagttct tcgcccaccc taggggggagg 5700
ctaactgaaa cacggaagga gacaataccg gaaggaaccc gcgctatgac ggcaataaaa 5760
agacagaata aaacgcacgg tgttgggtcg tttgttcata aacgcggggt tcggtcccag 5820
ggctggcact ctgtcgatac cccaccgaga ccccattggg gccaatacgc ccgcgtttct 5880
tccttttccc caccccaccc cccaagttcg ggtgaaggcc cagggctcgc agccaacgtc 5940
ggggcggcag gccctgccat agcctcaggt tactcatata tactttagat tgatttaaaa 6000
cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa 6060
atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga 6120
tcttcttgag atcctttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg 6180
ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttttcc gaaggtaact 6240
ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac 6300
cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg 6360
gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg 6420
gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga 6480
acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc 6540
gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg 6600
agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc 6660
tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc 6720
agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt 6780
cctgcgttat cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cc 6822

<210> 1639
<211> 61
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> FabLinkerCLambda-Fwd

<400> 1639
gacartkgcc cmtrcagaat gctcataatt aattaataag gaggatataa ttatgaaaaa 60

g 61

<210> 1640
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> FabLinker-Rev-IT*

<400> 1640
tgcggccgcc tacgctacgg tagcaaagcc agccagtgcc ac 42

<210> 1641
<211> 5882
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> pCAL IT*

<400> 1641
gtggcacttt tcggggaaat gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt 60
caaatatgta tccgctcatg agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa 120
ggaagagtat gagtattcaa catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt 180
gccttcctgt ttttgctcac ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt 240
tgggtgcacg agtgggttac atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt 300
ttcgccccga agaacgtttt ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg 360
tattatcccg tattgacgcc gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga 420
atgacttggt tgagtactca ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa 480
gagaattatg cagtgctgcc ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga 540
caacgatcgg aggaccgaag gagctaaccg ctttttgca caacatgggg gatcatgtaa 600
ctcgccttga tcgttgggaa ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca 660
ccacgatgcc tgtagcaatg gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta 720
ctctagcttc ccggcaacaa ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac 780
ttctgcgctc ggcccttccg gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc 840
gtgggtctcg cggtatcatt gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag 900
ttatctacac gacggggagt caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga 960
taggtgcctc actgattaag cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt 1020
agattgattt aaaacttcat ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata 1080
atctcatgac caaaatccct taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gaccccgtag 1140
aaaagatcaa aggatcttct tgagatcctt tttttctgcg cgtaatctgc tgcttgcaaa 1200
caaaaaaacc accgctacca gcggtggttt gtttgccgga tcaagagcta ccaactcttt 1260
ttccgaaggt aactggcttc agcagagcgc agataccaaa tactgtcctt ctagtgtagc 1320
cgtagttagg ccaccacttc aagaactctg tagcaccgcc tacatacctc gctctgctaa 1380
tcctgttacc agtggctgct gccagtggcg ataagtcgtg tcttaccggg ttggactcaa 1440
gacgatagtt accggataag gcgcagcggt cgggctgaac gggggggttcg tgcacacagc 1500
ccagcttgga gcgaacgacc tacaccgaac tgagatacct acagcgtgag ctatgagaaa 1560
gcgccacgct tcccgaaggg agaaaggcgg acaggtatcc ggtaagcggc agggtcggaa 1620
caggagagcg cacgagggag cttccagggg gaaacgcctg gtatctttat agtcctgtcg 1680
ggtttcgcca cctctgactt gagcgtcgat ttttgtgatg ctcgtcaggg gggcggagcc 1740
tatggaaaaa cgccagcaac gcggcctttt tacggttcct ggccttttgc tggccttttg 1800
ctcacatgtt ctttcctgcg ttatcccctg attctgtgga taaccgtatt accgcctttg 1860

agtgagctga taccgctcgc cgcagccgaa cgaccgagcg cagcgagtca gtgagcgagg 1920
aagcgacacc atcgaatggc gcaaaacctt tcgcggtatg gcatgatagc gcccggaaga 1980
gagtcaattc agggtggtga atgtgaaacc agtaacgtta tacgatgtcg cagagtatgc 2040
cggtgtctct tatcagaccg tttcccgcgt ggtgaaccag gccagccacg tttctgcgaa 2100
aacgcgggaa aaagtggaag cggcgatggc ggagctgaat tacattccca accgcgtggc 2160
acaacaactg gcgggcaaac agtcgttgct gattggcgtt gccacctcca gtctggccct 2220
gcacgcgccg tcgcaaattg tcgcggcgat taaatctcgc gccgatcaac tgggtgccag 2280
cgtggtggtg tcgatggtag aacgaagcgg cgtcgaagcc tgtaaagcgg cggtgcacaa 2340
tcttctcgcg caacgcgtca gtgggctgat cattaactat ccgctggatg accaggatgc 2400
cattgctgtg gaagctgcct gcactaatgt tccggcgtta tttcttgatg tctctgacca 2460
gacacccatc aacagtatta ttttctccca tgaagacggt acgcgactgg gcgtggagca 2520
tctggtcgca ttgggtcacc agcaaatcgc gctgttagcg ggcccattaa gttctgtctc 2580
ggcgcgtctg cgtctggctg gctggcataa atatctcact cgcaatcaaa ttcagccgat 2640
agcggaacgg gaaggcgact ggagtgccat gtccggtttt caacaaacca tgcaaatgct 2700
gaatgagggc atcgttccca ctgcgatgct ggttgccaac gatcagatgg cgctgggcgc 2760
aatgcgcgcc attaccgagt ccgggctgcg cgttggtgcg gatatctcgg tagtgggata 2820
cgacgatacc gaagacagct catgttatat cccgccgtta accaccatca aacaggattt 2880
tcgcctgctg gggcaaacca gcgtggaccg cttgctgcaa ctctctcagg gccaggcggt 2940
gaagggcaat cagctgttgc ccgtctcact ggtgaaaaga aaaaccaccc tggcgcccaa 3000
tacgcaaacc gcctctcccc gcgcgttggc cgattcatta atgcagctgg cacgacaggt 3060
ttcccgactg gaaagcgggc agtgagcggt acccgataaa agcggcttcc tgacaggagg 3120
ccgttttgtt ttgcagccca cctcaacgca attaatgtga gttagctcac tcattaggca 3180
ccccaggctt tacactttat gcttccggct cgtatgttgt gtggaattgt gagcggataa 3240
caattgaatt aaggaggata taattatgaa atacctgctg ccgaccgcag ccgctggtct 3300
gctgctgctc gcggcctagc cggccatggc cgccggtgtt gttatgaccc agtctccgtc 3360
taccctgtct gcttctgttg gtgacaccat caccatcacc tgccgtgctt ctcagtctat 3420
cgaaacctgg ctggcttggt accagcagaa accgggtaaa gctccgaaac tgctgatcta 3480
caaggcttct accctgaaaa ccggtgttcc gtctcgtttc tctggttctg gttctggtac 3540
cgagttcacc ctgaccatct ctggtctgca gttcgacgac ttcgctacct accactgcca 3600
gcactacgct ggttactctg ctaccttcgg tcagggtacc cgtgttgaaa tcaaacgtac 3660
cgttgctgct ccgtctgttt tcatcttccc gccgtctgac gaacagctga aatctggtac 3720
cgcttctgtt gtttgcctgc tgaacaactt ctacccgcgt gaagctaaag ttcagtggaa 3780
agttgacaac gctctgcagt ctggtaactc tcaggaatct gttaccgaac aggactctaa 3840
agactctacc tactctctgt cttctaccct gaccctgtct aaagctgact acgaaaagca 3900
caaagtttac gcttgcgaag ttacccacca gggtctgtct tctccggtta ccaaatcttt 3960
caaccgtggt gaatgctaat taattaataa ggaggatata attatgaaaa agacagctat 4020
cgcgattgca gtggcactgg ctggtttcgc taccgtagcc taggcggccg cagaagttca 4080
gctggttgaa tctggtggtg gtctggttaa agctggtggt tctctgatcc tgtcttgcgg 4140
tgtttctaac ttccgtatct ctgctcacac catgaactgg gttcgtcgtg ttccgggtgg 4200
tggtctggaa tgggttgctt ctatctctac ctcttctacc taccgtgact acgctgacgc 4260
tgttaaaggt cgtttcaccg tttctcgtga cgacctggaa gacttcgttt acctgcagat 4320
gcataaaatg cgtgttgaag acaccgctat ctactactgc gctcgtaaag gttctgaccg 4380
tctgtctgac aacgacccgt tcgacgcttg gggtccgggt accgttgtta ccgtttctcc 4440
ggcgtcgacc aaaggtccgt ctgttttccc gctggctccg tcttctaaat ctacctctgg 4500
tggtaccgct gctctgggtt gcctggttaa agactacttc ccggaaccgg ttaccgtttc 4560
ttggaactct ggtgctctga cctctggtgt tcacaccttc ccggctgttc tgcagtcttc 4620
tggtctgtac tctctgtctt ctgttgttac cgttccgtct tcttctctgg gtacccagac 4680
ctacatctgc aacgttaacc acaaaccgtc taacaccaaa gttgacaaga aagttgaacc 4740
gaaatcttgc ctgcgatcgc ggccaggccg gccgcaccat caccatcacc atggcgcata 4800
cccgtacgac gttccggact acgcttctac tagttaggag ggtggtggct ctgagggtgg 4860
cggttctgag ggtggcggct ctgagggagg cggttccggt ggtggctctg gttccggtga 4920
ttttgattat gaaaagatgg caaacgctaa taaggggggct atgaccgaaa atgccgatga 4980
aaacgcgcta cagtctgacg ctaaaggcaa acttgattct gtcgctactg attacggtgc 5040

```
tgctatcgat ggtttcattg gtgacgtttc cggccttgct aatggtaatg gtgctactgg 5100
tgattttgct ggctctaatt cccaaatggc tcaagtcggt gacggtgata attcaccttt 5160
aatgaataat ttccgtcaat atttaccttc cctccctcaa tcggttgaat gtcgcccttt 5220
tgtctttggc gctggtaaac catatgaatt ttctattgat tgtgacaaaa taaacttatt 5280
ccgtggtgtc tttgcgtttc ttttatatgt tgccaccttt atgtatgtat tttctacgtt 5340
tgctaacata ctgcgtaata aggagtctta agctagctaa cgatcgccct tcccaacagt 5400
tgcgcagcct gaatggcgaa tgggacgcgc cctgtagcgg cgcattaagc gcggcgggtg 5460
tggtggttac gcgcagcgtg accgctacac ttgccagcgc cctagcgccc gctcctttcg 5520
ctttcttccc ttcctttctc gccacgttcg ccggctttcc ccgtcaagct ctaaatcggg 5580
ggctcccttt agggttccga tttagtgctt tacggcacct cgaccccaaa aaacttgatt 5640
agggtgatgg ttcacgtagt gggccatcgc cctgatagac ggtttttcgc cctttgacgt 5700
tggagtccac gttctttaat agtggactct tgttccaaac tggaacaaca ctcaacccta 5760
tctcggtcta ttcttttgat ttataaggga ttttgccgat ttcggcctat tggttaaaaa 5820
atgagctgat ttaacaaaaa tttaacgcga attttaacaa aatattaacg cttacaattt 5880
ag                                                                5882
```

<210> 1642
<211> 574
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein F Motavizumab MARM

<400> 1642

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Asn Ile
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Met Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Glu
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Glu Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```

<210> 1643
<211> 574
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Protein F 58C5 IgG MARM

<400> 1643

```
Met Glu Leu Leu Ile Leu Lys Ala Asn Ala Ile Thr Thr Ile Leu Thr
 1               5                  10                  15
Ala Val Thr Phe Cys Phe Ala Ser Gly Gln Asn Ile Thr Glu Glu Phe
            20                  25                  30
Tyr Gln Ser Thr Cys Ser Ala Val Ser Lys Gly Tyr Leu Ser Ala Leu
        35                  40                  45
Arg Thr Gly Trp Tyr Thr Ser Val Ile Thr Ile Glu Leu Ser Lys Ile
    50                  55                  60
Lys Lys Asn Lys Cys Asn Gly Thr Asp Ala Lys Ala Lys Leu Ile Lys
65                  70                  75                  80
Gln Glu Leu Asp Lys Tyr Lys Asn Ala Val Thr Glu Leu Gln Leu Leu
                85                  90                  95
Met Gln Ser Thr Gln Ala Thr Asn Asn Arg Ala Arg Arg Glu Leu Pro
            100                 105                 110
Arg Phe Lys Asn Tyr Thr Leu Asn Asn Ala Lys Lys Thr Asn Val Thr
        115                 120                 125
Leu Ser Lys Lys Arg Lys Arg Arg Phe Leu Gly Phe Leu Leu Gly Val
    130                 135                 140
Gly Ser Ala Ile Ala Ser Gly Val Ala Val Ser Lys Val Leu His Leu
145                 150                 155                 160
Glu Gly Glu Val Asn Lys Ile Lys Ser Ala Leu Leu Ser Thr Asn Lys
                165                 170                 175
Ala Val Val Ser Leu Ser Asn Gly Val Ser Val Leu Thr Ser Lys Val
            180                 185                 190
Leu Asp Leu Lys Asn Tyr Ile Asp Lys Gln Leu Leu Pro Ile Val Asn
        195                 200                 205
Lys Gln Ser Cys Ser Ile Ser Asn Ile Glu Thr Val Ile Glu Phe Gln
    210                 215                 220
Gln Lys Asn Asn Arg Leu Leu Glu Ile Thr Arg Glu Phe Ser Val Asn
225                 230                 235                 240
Ala Gly Val Thr Thr Pro Val Ser Thr Tyr Met Leu Thr Asn Ser Glu
                245                 250                 255
Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp Gln Lys Lys
            260                 265                 270
Leu Met Ser Asn Asn Val Gln Ile Val Arg Gln Gln Ser Tyr Ser Ile
        275                 280                 285
Met Ser Ile Ile Lys Glu Gly Val Leu Ala Tyr Val Val Gln Leu Pro
    290                 295                 300
Leu Tyr Gly Val Ile Asp Thr Pro Cys Trp Lys Leu His Thr Ser Pro
305                 310                 315                 320
Leu Cys Thr Thr Asn Thr Lys Glu Gly Ser Asn Ile Cys Leu Thr Arg
                325                 330                 335
Thr Asp Arg Gly Trp Tyr Cys Asp Asn Ala Gly Ser Val Ser Phe Phe
            340                 345                 350
Pro Gln Ala Glu Thr Cys Lys Val Gln Ser Asn Arg Val Phe Cys Asp
        355                 360                 365
Thr Met Asn Ser Leu Thr Leu Pro Ser Glu Val Asn Leu Cys Asn Val
    370                 375                 380
Asp Ile Phe Asn Pro Lys Tyr Asp Cys Lys Ile Met Thr Ser Lys Thr
```

```
385                 390                 395                 400
Asp Val Ser Ser Ser Val Ile Thr Ser Leu Gly Ala Ile Val Ser Cys
                405                 410                 415
Tyr Gly Lys Thr Lys Cys Thr Ala Ser Asn Lys Asn Arg Gly Ile Ile
            420                 425                 430
Lys Thr Phe Ser Asn Gly Cys Asp Tyr Val Ser Asn Lys Gly Val Asp
        435                 440                 445
Thr Val Ser Val Gly Asn Thr Leu Tyr Tyr Val Asn Lys Gln Glu Gly
    450                 455                 460
Lys Ser Leu Tyr Val Lys Gly Glu Pro Ile Ile Asn Phe Tyr Asp Pro
465                 470                 475                 480
Leu Val Phe Pro Ser Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn
                485                 490                 495
Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu
            500                 505                 510
Leu His Asn Val Ile Ala Gly Lys Ser Thr Thr Asn Ile Met Ile Thr
        515                 520                 525
Thr Ile Ile Ile Val Ile Ile Val Ile Leu Leu Ser Leu Ile Ala Val
    530                 535                 540
Gly Leu Leu Leu Tyr Cys Lys Ala Arg Ser Thr Pro Val Thr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Lys Asp Gln Leu Ser Gly Ile Asn Asn Ile Ala Phe Ser Asn
                565                 570
```