الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

المملكة العربية السعودية
Kingdom of Saudi Arabia

براءة اختراع

إن الرئيس التنفيذي للهيئة السعودية للملكية الفكرية و بموجب أحكام نظام براءات الإختراع و التصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة و الأصناف النباتية و النماذج الصناعية الصادر بالمرسوم الملكي الكريم رقم م/27 وتاريخ 1425/05/29هـ و المعدل بقرار مجلس الوزراء رقم 536 و تاريخ 1439/10/19هـ ، و لائحته التنفيذية.
يقرر منح :

فيستيرا، إنك.
VISTERRA, INC.

براءة اختراع رقم : SA 11700

بتاريخ : 1444/05/19 هـ
الموافق : 2022/12/13 م

عن الإختراع المسمى :

جزيئات الأجسام المضادة لـ APRIL
واستخداماتها

Antibody Molecules to April and Uses Thereof

وفق ما هو موضح في وصف الاختراع المرفق، ولمالك البراءة الحق في الانتفاع بكامل الحقوق النظامية في المملكة العربية السعودية خلال فترة سريان الحماية.

الرئيس التنفيذي

د. عبدالعزيز بن محمد السويلم

الهيئة السعودية للملكية الفكرية
Saudi Authority for Intellectual Property

[19] **الهيئة السعودية للملكية الفكرية**
[11] **رقم البراءة:** SA 11700 B1

[12] **براءة اختراع**

[45] **تاريخ المنح:** 1444/05/19 هـ
الموافق: 2022/12/13 م

[21] رقم الطلب: 518391659
[22] تاريخ دخول المرحلة الوطنية: 1439/09/08 هـ
الموافق: 2018/05/23 م
[30] بيانات الأسبقية:
62/259.897 US 2015/11/25 م
62/313.684 US 2016/03/25 م
62/399.087 US 2016/09/23 م
62/422.848 US 2016/11/16 م
[72] اسم المخترع: جيمس ار ميـــتي، زاتشاري هولمـــز شـريفر، كارثيك فيســواناثان، آندرو ام ولاكوت، هيدي اداري - هال، بوباثي راماكريشنان، جريجوري بابكوك
[73] مالك البراءة: فيستيرا، إنك.
عنـوانه: 275 2 ند افينيو، 4ث فلور، والثام 02451، ماساتشوستس، الولايات المتحدة الامريكية
جنسيته: امريكية
[74] الوكيل: مكتب المحامي سليمان ابراهيم العمار

[86] رقم الطلب الدولي: PCT/US2016/063518
تاريخ إيداع الطلب الدولي: 2016/11/23 م
[87] رقم النشر الدولي: WO 2017/091683
تاريخ النشر الدولي: 2017/06/01 م
[51] التصنيف الدولي(IPC[8]):
C07K 016/028

[56] المراجع:
WO 2007039489, WO 0160397
WO 2010100056,

M. GUADAGNOLI ET AL, "Development and characterization of APRIL antagonistic monoclonal antibodies for treatment of B-cell lymphomas", BLOOD, (20110623), vol. 117, no. 25, pages 6856 - 6865, XP055131552

BERTRAND HUARD ET AL, "Selective APRIL Blockade Delays Systemic Lupus Erythematosus in Mouse", PLOS ONE, (20120215), vol. 7, no. 2, page e31837, XP055341708

YANG GYUN KIM ET AL, "Pathogenic Role of a Proliferation-Inducing Ligand (APRIL) in Murine IgA Nephropathy", PLOS ONE, (20150908), vol. 10, no. 9, page e0137044, XP055341719

Yaghoub Safdari ET AL: "antibody humanization methods a review and update", Biotechnology and Genetic Engineering Reviews, vol. 29, no. 2, 1 October 2013, pages 175-186, XP055250530.

CATARINA OSÓRIO ET AL, "Selective regulation of axonal growth from developing hippocampal neurons by tumor necrosis factor superfamily member APRIL", MOLECULAR AND CELLULAR NEUROSCIENCES., US, (20140301), vol. 59, pages 24 - 36, XP055341701

A.D. Mcconnell ET AL; "An integrated approach to extreme thermostabilization and affinity maturation of an antibody", protein engineering design and selection, vol. 26, no. 2, 1 Feb 2013, pages 151-164, XP055119708.

الفاحص: ندى بنت هذال القحطاني

[54] اسم الاختـــراع: جزيئات الأجسام المضادة لـــ APRIL واستخداماتها
Antibody Molecules to April and Uses Thereof

[57] الملخص: يتعلق الاختراع الحالي بالكشـف عن جزيئات الجســم المضــاد Antibody molecules التي ترتبط بشــكل خاص بـــ APRIL. يمكن اســتخدام جزيئات الجســم المضـــاد لعلاج، و / أو الوقاية من، و / أو تشـخيص الاضـطرابات disorders، مثل اعتلال الكلية nephropathy IgA. الشكل (33)

عدد عناصر الحماية (49)، عدد الأشكال (41)

	TACI		BCMA	
مرونة التيسر المضاد	IC_{50} (تركيز مولار)	الكفاءة النسبي	IC_{50} (تركيز مولار)	الكفاءة النسبي
٠٫٤٦٨٥٠٤٤١٩	٠٫٣٤١	١٫١٢	٠٫١٧	٠٫٧٩
٠٫٤٦٨٥٠٤٤١٩	٠٫٣٣	١٫٢٨	٠٫٤٣	١٫٠٥
٠٫٨٨٦٥٠٤٤١٩	٠٫٣٩	١٫١٢	٠٫٢١	٠٫٨٩
٤٣٠٥٠٤٤١٩	٠٫٢٩	١٫٠٦	٠٫١٥	٠٫٩٢
٤٣٠٦٠٤٤١٩	٠٫٢٥	١٫٠٣	٠٫١٧	٠٫٩٣
٩٣١٠٠٤٤١٩	٠٫٣٠	١٫٠٩	٠٫٢٧	١٫١٤
٤٤٠٦٠٤٤١٩	٠٫٢٤	٠٫٨٨	٠٫٢١	٠٫٨٧
٣٤٤٩	٠٫٢٥	١٫٠٠	٠٫٢٤	١٫٠٠
٤٠٣٥	٠٫٣٤	٠٫٨٥	٠٫١٣	٠٫٤٩
٠٫٦٣٤٠٤٣٥	٠٫٣٩	٠٫٩٣	٠٫١٠	٠٫٤١
٤٥٤٠	٠٫٤٠	١٫٤٥	٠٫٢٧	٢٫٨٥
٠٫٣٣٠٤٥٤٠	٠٫٣٥	١٫٢٩	٣٫٥٨	١٥٫٣٧
٠٫٦٣٠٤٥٤٠	٠٫٤٧	٢٫٤٣	١٫٤٩	٨٫٢١
١٣٤٢	٠٫٣٣	١٫٣٠	٠٫٤٧	٤٫٠٠

جزيئات الأجسام المضادة لـ APRIL واستخداماتها

Antibody Molecules to April and Uses Thereof

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يحتوي هذا الطلب على قائمة متواليات تم إرسالها بشكل إلكتروني في صيغة ASCII ويتم تضمينها كمرجع بأكملها. يسمى ملف ASCII المذكور، الذي تم إنشاؤه في 21 نوفمبر، 2016، P2029-7004WO_SL.txt ويبلغ حجمه 259.298 بايت.

يُعد الداء الكلوي IgA هو الأكثر شيوعًا، من الأمراض الكبيبية المزمنة chronic glomerular diseases حول العالم. تدل التقديرات الوبائية المحافظة على مؤشر عالمي يقارب 5-50 حالة/المليون (الأطفال) و10-40 حالة/المليون (البالغين). تقدم الدلالة المذكورة للمرض تحيز مناطقي بشيوع مرتفع في آسيا والأمريكتين، مع عبء مرض مرتفع بشكل محدد في اليابان ومناطق الصين. أكدت الخزعة حالات الاعتلال الكلوي IgA nephropathy في اليابان والتي ظهرت بما يقارب 350.000. في الولايات المتحدة، يعد هذا الاستنباط بقيمة تقارب 100.000—كذلك، يتم تشخيصه بشكل أكثر تكرارًا بالمرض الكبيبي glomerular disease بالدرجة 1° في البالغين. بينما يعد مرض خامل نسبيًا، يؤدي الاعتلال الكلوي IgA إلى مرض كلوي بالمرحلة النهائية end stage renal disease (ESRD)، أي، فشل كلوي في 20-50% من المرضى في غضون فترة زمنية من 20-30 عام. تعد هذه الأرقام على الأرجح تحت البحث بشكل كبير مع الأخذ في الاعتبار الحاجة إلى التأكد من المرض بواسطة خزعة الكلى، بروتوكول يتم تنفيذه بشكل متغير في الإعدادات المعملية المختلفة. يكون للمرض مولد ممرض معقد مع مكونات وراثية، وبائية، وبشكل محتمل بيئية تجاه مسببات المرض، الممرض، وتفاقمه. سيكون له تقديم معملي متغير بالمثل يتراوح من الظهور عديم الأعراض إلى الفشل الكلوي بالمرحلة النهائية end stage renal disease (ESRD). ينجم الاعتلال الكلوي IgA من خلال ترسيب IgA، بشكل معتاد في صورة المعقدات المناعية في صورة معقدات مناعية في مِسْراقُ الكُبَيْبَة للكلى. لا توجد معالجة حالية نوعية لمرض لتنصب على المرض الأولي أو تفاقمه.

توجد حاجة لتطوير أساليب جديدة لمعالجة، الوقاية من وتشخيص ممرض كلوي منIgA واضطرابات أخرى تتشارك في نفس آليات المرض.

الوصف العام للاختراع

يوفر الكشف المذكور، بشكل جزئي على الأقل، جزيئات جسم مضاد التي ترتبط بـ APRIL، مثل، APRIL بشري و/أو فأري، والتي تشتمل على واحدة أو أكثر من الخواص الوظيفية والبنيوية التي تم الكشف عنها في هذا الطلب. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ و/أو يقلل (مثل، يثبط، يعوق أو يعادل) واحد أو أكثر من أنشطة APRIL. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بمنطقة في APRIL تتفاعل بشكل بيني مع TACI (مثل، نطاق CRD2 من TACI). في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بواحدة أو أكثر من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في أي من الجداول 3-4 أو 7-8. بينما لا توجد رغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه في نموذج، يمكن أن يتم تحقيق تثبيط محسن أو أمثل لأنشطة APRIL، بواسطة استهداف منطقة (مناطق) معينة على APRIL (مثل، المنطقة (المناطق) المرتبطة بالتفاعلات البينية بين APRIL ونطاق CDR2 من TACI). في نموذج، يتم اختيار جزيء الجسم المضاد من الجدول 1 أو 5، أو ينافس للارتباط بـ APRIL بجزيء الجسم المضاد المختار من الجدول 1 أو 5. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بالقمة اللاصقة المشابهة أو المتراكبة في صورة قمة لاصقة تم التعرف عليها بواسطة بواسطة جزيء الجسم المضاد المختار من الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر المناطق المتغيرة ذات السلسلة الثقيلة و/أو واحدة أو أكثر المناطق المتغيرة ذات السلسلة الخفيفة الموصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر CDRs من السلسلة الثقيلة و/أو واحدة أو أكثر CDRs من السلسلة الخفيفة الموصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يتم كذلك توفير جزيئات الحمض النووي التي تشفر جزيئات الجسم المضاد، نواقل التعبير الوراثي، خلايا العائل، التركيبات (مثل، التركيبات الصيدلانية)، الأطقم، الحاويات، وطرق تصنيع جزيئات الجسم المضاد. يمكن أن يتم استخدام جزيئات الجسم المضاد التي تم الكشف عنها في هذا الطلب (بمفردها أو في توليفة مع العوامل الأخرى أو النماذج العلاجية الأخرى) لمعالجة، الوقاية من و/أو تشخيص الاضطرابات المرتبطة بـ APRIL، مثل ممرض كلوي IgA.

وفقًا لذلك، في جوانب معينة، يوفر هذا الكشف جزيء جسم مضاد، مثل، جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب، به واحدة أو أكثر (مثل، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، أو 23) من الخواص التالية:

يرتبط بـ APRIL بشري بألفة مرتفعة، مثل، بثابت انفصال dissociation constant (KD) من أقل من حوالي 100 نانو مولار، بشكل معتاد حوالي 10 نانو مولار، وبشكل معتاد أكثر، حوالي 10-0.001 نانو مولار، حوالي 10-0.01 نانو مولار، حوالي 5-0.01 نانو مولار، حوالي 3-0.05 نانو مولار، حوالي 1-0.1 نانو مولار، أو أقوى، مثل، أقل من حوالي 80، 70، 60، 50، 40، 30، 20، 10، 8، 6، 4، 3، 2، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، 0.01، 0.005، أو 0.001 نانو مولار،

يرتبط بـAPRIL فأري بألفة مرتفعة، مثل، بثابت انفصال (KD) من أقل من حوالي 100 نانو مولار، بشكل معتاد حوالي 10 نانو مولار، وبشكل معتاد أكثر، حوالي 10-0.001 نانو مولار، حوالي 10-0.01 نانو مولار، حوالي 5-0.01 نانو مولار، حوالي 3-0.05 نانو مولار، حوالي 1-0.1 نانو مولار، أو أقوى، مثل، أقل من حوالي 80، 70، 60، 50، 40، 30، 20، 10، 8، 6، 4، 3، 2، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، 0.01، 0.005، أو 0.001 نانو مولار،

لا يرتبط بـAPRIL فأري، أو يرتبط APRIL فأري بألفة منخفضة، مثل، بثابت انفصال (KD) من أكبر من حوالي 500 نانو مولار، مثل، أكبر من حوالي 1000 نانو مولار،

لا يرتبط، أو يرتبط بألفة منخفضة، مثل، بثابت انفصال dissociation constant (KD) من أكبر من حوالي 500 نانو مولار، مثل، أكبر من حوالي 1000 نانو مولار، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، أو أكثر) السيتوكينات من العائلة الكبيرة من TNF (TNFSF) خلاف APRIL (مثل، TNFα، CD40 (TNFSF4)، FasL (TNFSF6)، TRAIL (TNFSF10)، RANKL (TNFSF11)، Tweak (TNFSF12)، BAFF (TNFSF13B)، أو LIGHT (TNFSF14))،

يرتبط بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من الوحدات البنائية ضمن منطقة

من APRIL كما هو محدد في الجدول 3، أو يرتبط نوعيًا بقمة لاصقة على APRIL، مثل، قمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من الوحدات البنائية الموصوفة في الجدول 3،

يرتبط بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها) من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL كما هو محدد في الجدول 4، أو يرتبط نوعيًا بقمة لاصقة على APRIL، مثل، قمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها) من الوحدات البنائية الموصوفة في الجدول 4،

يرتبط بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها) من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL كما هو محدد في الجدول 7، أو يرتبط نوعيًا بقمة لاصقة على APRIL، مثل، قمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها) من الوحدات البنائية الموصوفة في الجدول 7،

يرتبط بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL كما هو محدد في الجدول 8، أو يرتبط نوعيًا بقمة لاصقة على APRIL، مثل، قمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من الوحدات البنائية الموصوفة في الجدول 8،

يرتبط نوعيًا بقمة لاصقة على APRIL، مثل، القمة اللاصقة المتشابهة، المتماثلة، أو المتراكبة في صورة قمة لاصقة تم التعرف عليها بواسطة جسم مضاد أحادي النسيلة موصوفة في الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-

1310، 1406-2419، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237،

يقلل (مثل، يثبط، يعوق، أو يعادل) واحدة أو أكثر الأنشطة الحيوية من APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما)، في المعمل، خارج الجسم الحي، أو في الجسم الحي،

يقلل (مثل، يثبط، يعوق، أو يعادل) ارتباط APRIL البشري بـ TACI، مثل، في IC50 بمقدار حوالي 50 نانو مولار أو أقل، بشكل معتاد حوالي 0.01-50 نانو مولار، 0.1-25 نانو مولار، 0.1-10 نانو مولار، 0.5-5 نانو مولار، أو 1-5 نانو مولار، مثل، أقل من حوالي 40، 30، 20، 10، 5، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، أو 0.01 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب،

يقلل (مثل، يثبط، يعوق، أو يعادل) ارتباط APRIL فأري بـ TACI، مثل، في IC50 بمقدار حوالي 100 نانو مولار أو أقل، بشكل معتاد حوالي 0.01-75 نانو مولار، 0.1-50 نانو مولار، 0.1-25 نانو مولار، 0.1-10 نانو مولار، 0.5-5 نانو مولار، أو 1-5 نانو مولار، مثل، أقل من حوالي 80، 60، 40، 20، 10، 5، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، أو 0.01 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب،

يقلل (مثل، يثبط، يعوق، أو يعادل) ارتباط APRIL البشري بـ BMCA، مثل، في IC50 بمقدار حوالي 50 نانو مولار أو أقل، بشكل معتاد حوالي 0.01-50 نانو مولار، 0.1-25 نانو مولار، 0.1-10 نانو مولار، 0.5-5 نانو مولار، أو 1-5 نانو مولار، مثل، أقل من حوالي 40، 30، 20، 10، 5، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، أو 0.01 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب،

يقلل (مثل، يثبط، يعوق، أو يعادل) ارتباط APRIL فأري بـ BMCA، مثل، في IC50 بمقدار حوالي 200 نانو مولار أو أقل، بشكل معتاد حوالي 0.01-200 نانو مولار، 0.1-150 نانو مولار، 0.1-100 نانو مولار، 0.1-50 نانو مولار، 0.1-25 نانو مولار، 0.1-10 نانو مولار، 0.5-5 نانو مولار، أو 1-5 نانو مولار، مثل، أقل من حوالي 150، 100، 50، 40،

30، 20، 10، 5، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، أو 0.01 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب،

يظهر ألفة ارتباط متشابهة أو مماثلة أو قدرة نوعية، أو كليهما، كما الجسم المضاد أحادي النسيلة monoclonal antibody الموصوف في الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237،

يظهر ألفة ارتباط متشابهة أو مماثلة أو قدرة نوعية، أو كليهما، في صورة جزيء الجسم المضاد antibody molecule الذي يشتمل على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة heavy chain variable region و/أو المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة light chain variable region الموصوفة في الجدول 1 أو 5، مثل، منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة و/أو المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة وفق أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237،

يظهر ألفة ارتباط متشابهة أو مماثلة أو قدرة نوعية، أو كليهما، في صورة جزيء الجسم المضاد الذي يشتمل على واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة و/أو واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة الموصوفة في الجدول 1 أو 5، مثل، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة و/أو واحدة أو أكثر (اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة وفق أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406،

0605-2419، 0805-2419، 0806-2419، 1204-2419، 1205-2419، 2419-1210، 1305-2419، 1306-2419، 1310-2419، 1406-2419، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 062-4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 063-4540، 033-4540، 4439، أو 4237،

يظهر ألفة ارتباط متشابهة أو مماثلة أو قدرة نوعية، أو كليهما، في صورة جزيء الجسم المضاد الذي يشتمل على متوالية حمض أميني amino acid sequence موضحة في الجدول 1 أو 5،

يظهر ألفة ارتباط متشابهة أو مماثلة أو قدرة نوعية، أو كليهما، في صورة جزيء الجسم المضاد الذي يشتمل على متوالية حمض أميني مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد nucleotide sequence موضحة في الجدول 2،

يثبط، مثل، يثبط بشكل تنافسي، ارتباط جزيء جسم مضاد بـ APRIL بشري ثانٍ، APRIL فأري، أو كليهما، حيث يعد جزيء الجسم المضاد الثاني عبارة عن جزيء الجسم المضاد المختار من الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 0105-2419، 0205-2419، 0206-2419، 0406-2419، 0605-2419، 0805-2419، 2419-0806، 1204-2419، 1205-2419، 1210-2419، 1305-2419، 1306-2419، 1310-2419، 1406-2419، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 062-4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 063-4540، 4540-033، 4439، أو 4237،

ينافس للارتباط بجزيء جسم مضاد بـ APRIL بشري ثانٍ، APRIL فأري، أو كليهما، حيث يعد جزيء الجسم المضاد الثاني عبارة عن جزيء جسم مضاد أحادي النسيلة مختار من الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 0105-2419، 2419-0205، 0206-2419، 0406-2419، 0605-2419، 0805-2419، 0806-2419، 1204-2419، 1205-2419، 1210-2419، 1305-2419، 1306-2419، 2419-1310، 1406-2419، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-

062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237،

به واحدة أو أكثر من الخواص الحيوية من جسم مضاد أحادي النسيلة مختار من الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237،

به واحدة أو أكثر من الخواص البنيوية من جسم مضاد أحادي النسيلة مختار من الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237، أو

به واحدة أو أكثر من الخواص الدوائية الحركية من جسم مضاد أحادي النسيلة مختار من الجدول 1 أو 5، مثل، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237.

في جانب، يصف الكشف جزيء جسم مضاد لـ APRIL، والذي:

(1) يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري؛

(2) يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـAPRIL فأري؛

(3) يثبط، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ TACI (مثل، TACI بشري، TACI فأري، أو كليهما)؛ و

(4) يثبط، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ BCMA (مثل، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كليهما).

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد تخليقي. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد معزول.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري عند EC50 بمقدار 20 نانو مولار أو أقل، مثل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، 0.005 نانو مولار أو أقل، 0.002 نانو مولار أو أقل، أو 0.001 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.001 نانو مولار و20 نانو مولار، مثل، بين 0.01 نانو مولار و20 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و20 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.1 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.01 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.005 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و0.05 نانو مولار، أو بين 0.01 نانو مولار و0.1 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـAPRIL فأري في EC50 بمقدار 100 نانو مولار أو أقل، مثل، 80 نانو مولار أو أقل، 60 نانو مولار أو أقل، 40 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل 9 نانو مولار

أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، 0.005 نانو مولار أو أقل، 0.002 نانو مولار أو أقل، أو 0.001 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.001 نانو مولار و100 نانو مولار، مثل، بين 0.001 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و20 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار أو بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.1 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.01 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.005 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و0.05 نانو مولار، أو بين 0.01 نانو مولار و0.1 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ TACI (مثل، TACI بشري، TACI فأري، أو كليهما)، في IC50 بمقدار 50 نانو مولار أو أقل، مثل، 40 نانو مولار أو أقل، 30 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، أو 0.01 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.01 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و25 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و1 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و0.5 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، أو بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ BCMA (مثل، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كليهما)،

مثل، في IC50 بمقدار 200 نانو مولار أو أقل، 150 نانو مولار أو أقل، 100 نانو مولار أو أقل، 50 نانو مولار أو أقل، 40 نانو مولار أو أقل، 30 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.01 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و25 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و1 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و0.5 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، أو بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد IgG، مثل، يشتمل على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG، مثل، مختار من IgG1، IgG2 (مثل، IgG2a)، IgG3، أو IgG4، مثل، IgG2 أو IgG4. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد IgG1، مثل، أن يكون به منطقة ثابتة من IgG1 موصوفة في هذا الطلب. في نموذج آخر، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن IgG2 جزيء الجسم المضاد مثل، أن يكون به منطقة ثابتة من IgG2 موصوفة في هذا الطلب. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة من سلسلة خفيفة من كابا أو لمدا.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة Fc. في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات الواقعة في السطح البيني بين نطاقات CH2 وCH3 (مثل، لزيادة الألفة الارتباط مع FcRn لمستقبل وليدي و/أو نصف العمر لجزيء الجسم المضاد). في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات، مثل، واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6 أو جميعها) الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، N434F، أو أي توليفة منها، من IgG1. في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات في المواضع 233-236 أو 322 من IgG1 أو IgG2 بشري، أو استبدال

أو أكثر من الاستبدالات في المواضع 327، 330 أو 331 من IgG4 البشري مثل، لتقليل السمية الخلوية المعتمدة على المتمم complement-dependent cytotoxicity (CDC). في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7 أو جميعها) الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، P331S، أو أي توليفة منها.

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر، مثل، يشتمل على واحدة أو أكثر من المناطق الإطارية المشتقة من متوالية جرثومية إطارية بشرية. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة heavy chain variable region(VH) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة light chain variable region (VL) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على الواحدة، الاثنتين، أو ثلاثة CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على الواحدة، الاثنتين، أو ثلاثة CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على الواحدة، الاثنتين، أو ثلاثة CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) موصوفة في الجدول 1 أو 5، وواحدة، اثنتين، أو ثلاثة CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) موصوفة في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقتين متغيرتين بسلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين بسلسلة خفيفة. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن Fab، F(ab')2، Fv، Fd، أو شظية Fv بسلسلة منفردة single chain Fv fragment(scFv).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد

عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو (2) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم

المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، و LCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما

ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1

من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96،

97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3530. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3530.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2

من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني

بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية

بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95،

99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل

على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96،

97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3525. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3525.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من

HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض

أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد

التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95،

99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2

تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96،

97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3833. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3833. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 246–250، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 251–253، أو كليهما.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة heavy chain complementarity determining regions (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع،

متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 124)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 124)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية

ذات رقم الهوية: 124)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة light chain complementarity determining regions (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة

(LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من

التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3631. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3631.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو

100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة light chain complementarity determining regions (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم

المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100%

من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3732. في نموذج، الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 يعد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3732.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 154)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 155)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية

الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 154)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 155)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛

LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 154)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 155)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية

الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 276)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 160)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 277)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 278)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات

رقم الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 276)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 160)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 277)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 278)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 276)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 160)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 277)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 278)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 156)، و(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم

الهوية: 274)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 157)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 158).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 161)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 258)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 256). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 162)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 161)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 258)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 256)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12،

13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 162)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 161)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 258)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 256)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 162)، 4540-063 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261)، أو 4540-033 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 261).

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4540 (مثل، الأجسام المضادة 4540-063 أو 4540-033). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 254-258، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 259-261، أو كليهما.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في أي من الجداول 3-4 أو 7-8.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 3. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12،

13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 3. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 3. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على وحدات APRIL البنائية من اثنين من المونومرات، مثل، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من المونومر (أ) والمونومر (ب) كما هو موضح في الجدول 3.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو أكثر، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 4. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 4. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 4. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على واحدة أو أكثر وحدات APRIL البنائية من الحلقة C–D (مثل، الحلقة التي توصل رقاقات β من C وD)، الحلقة G–H (مثل، الحلقة التي توصل رقاقات β من G وH)، أو كليهما.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 7. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 8. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من الوحدات البنائية من APRIL البشري من المواضع 105-114 و/أو واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من الوحدات البنائية من APRIL فأري من المواضع 96-105. في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة، اثنتين، أو جميع Asp129، Arg233، أو His203 من APRIL البشري.

في نموذج، تعد القمة اللاصقة epitope عبارة عن قمة لاصقة بنيوية conformational epitope.

في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL (مثل، APRIL بشري)، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط نطاق CRD2 من TACI (مثل، TACI بشري) بـ APRIL (مثل، APRIL بشري). في نموذج آخر، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، of وحدات APRIL البنائية من الجدول 3. في نموذج آخر أيضًا، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 4. في نموذج آخر كذلك، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI

بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7. في نموذج آخر كذلك، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8. في نموذج آخر، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط BCMA بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8.

في جانب، يصف الكشف جزيء الجسم المضاد والذي يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في أي من الجداول 3-4 أو 7-8.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد لـ APRIL، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من أي من الجداول 3-4 أو 7-8. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة بنيوية conformational epitope.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 3. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد لـ APRIL، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 3. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو

يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على وحدات APRIL البنائية من اثنين من المونومرات monomers ، مثل، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من المونومر monomer (أ) والمونومر (ب) كما هو موضح في الجدول 3.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 4. في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميع وحدات APRIL البنائية من الجدول 4. في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على أو تتكون من واحدة أو أكثر وحدات APRIL البنائية من الحلقة C–D (مثل، الحلقة التي توصل رقاقات β من C وD)، الحلقة G–H مثل، الحلقة التي توصل رقاقات β sheets من G وH ، أو كليهما.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 7. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية ضمن منطقة من APRIL البشري كما هو محدد في الجدول 8. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط

بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تتراكب على قمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من جميع من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من الوحدات البنائية من APRIL البشري من المواضع 105-114 و/أو واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من الوحدات البنائية من APRIL فأري من المواضع 96-105. في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة، اثنتين، أو جميع Asp129، Arg233، أو His203 من APRIL البشري.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بقمة لاصقة والتي تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، 26، 27، 28، 29، 30، 31، 32، أو جميعها) من وحدات بنائية من APRIL البشري من الجدول 6.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174، F176، Q190، R195، R206، أو Y208. في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، S226، I228، أو N237. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو I228. في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من Y208 أو N237. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174، R206، أو Y208. في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط بدرجة كبيرة، بواحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو N237.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري وAPRIL فأري. في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ، APRIL بشري، لكنه لا يرتبط بـAPRIL فأري، أو يرتبط بـAPRIL فأري بألفة منخفضة.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري عند EC50 بمقدار 20 نانو مولار أو أقل، مثل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، 0.005 نانو مولار أو أقل، 0.002 نانو مولار أو أقل، أو 0.001 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.001 نانو مولار و20 نانو مولار، مثل، بين 0.01 نانو مولار و20 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و20 نانو مولار، مثل، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.1 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.01 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.005 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و0.05 نانو مولار، أو بين 0.01 نانو مولار و0.1 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـAPRIL فأري في EC50 بمقدار 100 نانو مولار أو أقل، مثل، 80 نانو مولار أو أقل، 60 نانو مولار أو أقل، 40 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، مثل، 10 نانو مولار أو أقل، مثل، 9 نانو مولار أو أقل 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، 0.005 نانو مولار أو أقل، 0.002 نانو مولار أو أقل، أو 0.001 نانو مولار أو أقل، مثل،

بين 0.001 نانو مولار و100 نانو مولار، مثل، بين 0.001 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و20 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و20 نانو مولار، مثل، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.1 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.01 نانو مولار، بين 0.001 نانو مولار و0.005 نانو مولار، بين 0.01 نانو مولار و0.05 نانو مولار، أو بين 0.01 نانو مولار و0.1 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد بـAPRIL فأري، أو يرتبط بـAPRIL فأري بألفة منخفضة، مثل، في EC50 بمقدار 1000 نانو مولار أو أكثر، مثل، 2000 نانو مولار أو أكثر، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ TACI (مثل، TACI بشري، TACI فأري، أو كليهما). في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ TACI (مثل، TACI بشري، TACI فأري، أو كليهما)، في IC50 بمقدار 50 نانو مولار أو أقل، مثل، 40 نانو مولار أو أقل، 30 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، أو 0.01 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.01 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و25 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و1 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و0.5 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، أو بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL (مثل، APRIL بشري)، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط نطاق CRD2 من TACI (مثل، TACI بشري) بـ APRIL (مثل، APRIL بشري).

في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 3. في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 4. في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 7. في نموذج، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط TACI بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8. في نموذج آخر، يثبط ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط BCMA بشري، بواحدة أو أكثر، مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها، من الوحدات البنائية من APRIL البشري من الجدول 8.

في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ BCMA (مثل، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كليهما). في نموذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ BCMA (مثل، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كليهما)، مثل، في IC50 بمقدار 200 نانو مولار أو أقل، 150 نانو مولار أو أقل، 100 نانو مولار أو أقل، 50 نانو مولار أو أقل، 40 نانو مولار أو أقل، 30 نانو مولار أو أقل، 20 نانو مولار أو أقل، 10 نانو مولار أو أقل، 9 نانو مولار أو أقل، 8 نانو مولار أو أقل، 7 نانو مولار أو أقل، 6 نانو مولار أو أقل، 5 نانو مولار أو أقل، 4 نانو مولار أو أقل، 3 نانو مولار أو أقل، 2 نانو مولار أو أقل، 1 نانو مولار أو أقل، 0.8 نانو مولار أو أقل، 0.6 نانو مولار أو أقل، 0.4 نانو مولار

أو أقل، 0.2 نانو مولار أو أقل، 0.1 نانو مولار أو أقل، 0.05 نانو مولار أو أقل، 0.02 نانو مولار أو أقل، 0.01 نانو مولار أو أقل، مثل، بين 0.01 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و50 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و25 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و10 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و5 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و1 نانو مولار، بين 0.1 نانو مولار و0.5 نانو مولار، بين 0.5 نانو مولار و5 نانو مولار، أو بين 1 نانو مولار و5 نانو مولار، مثل، كما هو محدد بواسطة طريقة موصوفة في هذا الطلب.

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد تخليقي. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد معزول. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد IgG، مثل، يشتمل على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG، مثل، مختار من IgG1، IgG2 (مثل، IgG2a)، IgG3، أو IgG4، مثل، IgG2 أو IgG4. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد IgG1. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد IgG2. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة من سلسلة خفيفة من كابا أو لمدا.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة Fc. في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات الواقعة في السطح البيني بين نطاقات CH2 وCH3 (مثل، لزيادة الألفة الارتباط مع FcRn لمستقبل وليدي و/أو نصف العمر لجزيء الجسم المضاد). في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات، مثل، واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 6 أو جميعها) من الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، N434F، أو أي توليفة منها، من IgG1. في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات في المواضع 233-236 أو 322 من IgG1 أو IgG2 بشري، أو استبدال أو أكثر من الاستبدالات في المواضع 327، 330 أو 331 من IgG4 البشري مثل، لتقليل السمية الخلوية المعتمدة على المتمم complement-dependent cytotoxicity (CDC). في نموذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من (مثل، 2، 3، 4، 6 7 أو جميعها) الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، P331S، أو أي توليفة منها.

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر، مثل، كما هو موصوف في الجدول 1 أو 5، مثل، يشتمل على واحدة أو أكثر من المناطق الإطارية المشتقة من متوالية جرثومية إطارية بشرية.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقتين متغيرتين بسلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين بسلسلة خفيفة. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن Fab، F(ab')2، Fv، Fd، أو شظية Fv بسلسلة منفردة single chain Fv fragment (scFv).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 1)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 2)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95،

99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 1)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 2)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ LCDR2 تشتمل

على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 1)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 2)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما

لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 7)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 8)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو

لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 7)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 8)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 7)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 8)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 3)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 4)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 5)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 6).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل،

المتوالية ذات رقم الهوية: 9). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 10).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 9)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 10). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 9)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 10).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2218. في نموذج، الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 يعد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2218. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 190-201، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 202-208، أو كليهما.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو

الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 12) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من

LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 12) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني

من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 12) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 17) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية

ذات رقم الهوية: 18) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 17) أو جسم مضاد

متعلق بـ2419؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 18) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 17) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 18) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من

HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 13) أو جسم مضاد متعلق بـ2419، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 14) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 15) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 16) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 19) أو جسم مضاد متعلق بـ2419. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 20) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 19) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95،

96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 20) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 19) أو جسم مضاد متعلق بـ2419؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 20) أو جسم مضاد متعلق بـ2419.

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2419. في نموذج، الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 يعد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2419. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متعلق بـ2419، مثل، أي من الأجسام المضادة 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، أو 2419-1406، مثل، كما تم الكشف عنه في الجدول 1 أو 5. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي متوالية من المتواليات ذات أرقام الهوية: 209-214، 283، 288، 289، 291، 292، 294، 296، أو 317، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي متوالية من المتواليات ذات أرقام الهوية: 215-219، 284، 286، 295، أو 316، أو كليهما.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض

أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 32)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1

من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 32)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 32)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني

من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 37)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 38)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، و LCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية

حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 37)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 38)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض

الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 37)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 38)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 33)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 34)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 35)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 36).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 39). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 40).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 39)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 40). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 39)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 40).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2922. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2922.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 51)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 52)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات

حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) ، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 51)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية:

52)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 51)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 52)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) ، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 57)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 58)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3

وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 57)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 58)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من

التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 57)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 58)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 53)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 54)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 55)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 56).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 59). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 60).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة

3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 59)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 60). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 59)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 60).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3327. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3327.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من

التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1،

HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس

مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15

وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 70).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3530. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3530.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة،

الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو

100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 61)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 62)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي

النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 63)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 65)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية

ذات رقم الهوية: 63)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525

(مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 66)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3525. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3525.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 22)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية

حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 22)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض

الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 21)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 22)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 27)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 28)؛ أو (3)

HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 27)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض

الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 28)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 27)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 28)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 23)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 24)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة

2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 25)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 26).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 29). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 30).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 29)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 30). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 29)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 30).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2621. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2621.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 42)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3

وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 42)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من

التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 42)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 47)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 48)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع،

متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 47)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 48)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو

3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 47)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 48)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 43)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 46).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 49). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 49)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 49)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 50).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3125. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3125.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1،

HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 93)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 94)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90،

95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 93)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 94)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 93)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 94)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 99)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 100) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 273)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني

من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 99)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 100) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 273)؛ أو HCDR3

تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 99)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 100) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 273)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 95)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 97)؛ و LCDR3 تشتمل

على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 98).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 101) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 225). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 102) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 229).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 101) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 225)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 102) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 229). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 101) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 225)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي

النسيلة 4035 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 102) أو 4035-062 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 229).

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4035. في نموذج، الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 يعد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4035 (مثل، جسم مضاد 4035-062). في نموذج آخر، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد 4035-062. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي متوالية من المتواليات ذات أرقام الهوية: 220-227 أو 262-265، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي متوالية من المتواليات ذات أرقام الهوية: 228-234، أو كليهما.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 103)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 104)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة

(LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 103)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 104)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 103)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 104)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو

الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 109)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 110)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 109)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 110)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية

ذات رقم الهوية: 109)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 110)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 105)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 106)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 108).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 111). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 112).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 111)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو

100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 112). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 111)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 112).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3934. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3934.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 112)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما

ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1

من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 113)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 114)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي

النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 119)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 120)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل،

المتوالية ذات رقم الهوية: 115)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 117)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 118).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833

(مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 121)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 122).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3833. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3833. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 246-250، VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني وفقًا لأي متوالية من المتواليات ذات رقم الهوية: 251-253، أو كليهما.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 124)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما

ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 124)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1

من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 123)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 124)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي

النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 130)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل،

المتوالية ذات رقم الهوية: 125)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 128).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631

(مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 131)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 132).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3631. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3631.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية

حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية

الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 133)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 134)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من

HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض

أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و

(2) VL تشتمل على واحدة، اثنتين، أو الجميع مما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 138)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 139)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 135)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي

النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 127)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 137).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 140)؛ و(2) VL تشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 141).

في نموذج يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3732. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3732.

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 11)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 142)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 143).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاثة من مناطق تحديد التمامية بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، و LCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على الواحدة، الاثنتين، أو الجميع مما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 144 أو 146)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض

الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 107 أو 147)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني والتي تختلف بما ما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو لها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% من التجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (مثل، المتوالية ذات رقم الهوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 142)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1،

2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 142)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 149)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 150)؛ أو (3)

HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 149)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ

HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 150)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 149)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 150)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال،

المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 151). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 152 أو 153).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 151)؛ و(2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 152 أو 153). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 150)؛ و(2) VL يشتمل على

متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 152 أو 153).

في أحد النماذج يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4338. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4338.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو

100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: تشتمل HCDR1 على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض

الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 159)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 276)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 159)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 160)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 277)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 278)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 159)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 276)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100%

تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 160)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 277)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 278)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 159)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 276)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم

هوية: 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 160)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 277)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 278)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 161)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 258)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 256). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540

(على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 162)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 161)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 258)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 256)؛ و(2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 162)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 161)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 258)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 256)؛ و(2) VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 162)، 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261)، أو 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261).

في أحد النماذج يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540، 4540-063، أو 4540-033. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4540 (على سبيل المثال، الأجسام المضادة 4540-063 أو 4540-033). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على

VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 254-258، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 259-261، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 163)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 164)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من

الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 163)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 164)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3

وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 163)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 164)؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ و LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 169)؛ (2) HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 170)؛ أو (3) HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات

حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: (1) LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ (2) LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ أو (3) LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) VH يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 169)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية:

170)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165)، و

(2) VL يشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH تشتمل على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 169)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 170)؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165)، و(2) VL تشتمل على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال،

المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 171). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 172).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 171)؛ و(2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 172). في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على: (1) VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 171)؛ و(2) VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 172).

في أحد النماذج يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4237. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4237. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 235-240، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 241-245، أو كلاهما.

في سمة أخرى، يقدم الكشف جزيء جسم مضاد لـ APRIL، حيث:

(1) يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري؛

(2) يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)؛

(3) يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)؛ و

(iv) يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في أي من الجداول 3-4 أو 7-8.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5

نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL فأري، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، على سبيل المثال، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر

أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على وحدات APRIL بنائية من مونومرين، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من مونومر A ومونومر B كما هو موضح في الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من وحدات APRIL بنائية من الحلقة C–D (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق C وD)، الحلقة G–H (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق G وH)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL بشري بالمواقع 105–114 و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL فأري بالمواقع 96–105. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بألفة منخفضة، بواحدة، اثنين أو كل Asp129، Arg233، أو His203 من APRIL بشري.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) تشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من جسم مضاد أحادي النسيلة منتقى من الأجسام المضادة 2218، 2419، 2419–0105، 2419–0205، 2419–0206، 2419–0406، 2419–0605، 2419–0805، 2419–0806، 2419–1204، 2419–1205، 2419–1210، 2419–1305، 2419–

1306، 1310-2419، 1406-2419، 2922، 3327، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 4338، 4439، أو 4237؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) تشتمل على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ VH من جسم مضاد أحادي النسيلة منتقى من الأجسام المضادة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-

1310، 1406-2419، 2922، 3327، 3125، 2621، 4035، 062-4035، 3934، 4338، 4439، أو 4237؛ أو

(2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ VL من (نفس) الجسم المضاد أحادي النسيلة.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد مخلّق. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد مفصول. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر، على سبيل المثال، يشتمل على واحدة أو أكثر من مناطق الإطار المشتقة من متوالية جرثومية لإطار بشري.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG، على سبيل المثال، يشتمل على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG، على سبيل المثال، منتقاة من IgG1، IgG2 (على سبيل المثال، IgG2a)، IgG3، أو IgG4، على سبيل المثال، IgG2 أو IgG4. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG1. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG2. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة من سلسلة كابا أو لامدا خفيفة.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة Fc. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات الموضوعة عند الوصلة البينية بين نظاقات CH2 وCH3 (على سبيل المثال، لزيادة ألفة الارتباط بمستقبل وليدي FcRn و/ أو نصف عمر جزيء الجسم المضاد). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 أو كل) الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، N434F، أو أي توليفة منها، من IgG1. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات عند المواقع 233-236 أو 322 بـ IgG1 أو IgG2 البشري، أو واحد أو أكثر من الاستبدالات عند المواقع

327، 330 أو 331 بـ IgG4 البشري (على سبيل المثال، لخفض سمية الخلية المعتمدة على المكمل (CDC)). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 7 أو كل) الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، P331S، أو أي توليفة منها.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقتين متغيرتين بسلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين بسلسلة خفيفة. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن شظية Fab، F(ab')2، Fv، Fd، أو Fv بسلسلة واحدة (scFv).

في إحدى السمات، يقدم الكشف جسم مضاد لـ APRIL، حيث:

أ) يواجه ارتباط APRIL مع جزيء جسم مضاد يشتمل على مناطق تحديد التكامل بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2 وHCDR3) ومناطق تحديد التكامل بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2 وLCDR3) من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237، على سبيل المثال، كما هو وصوف في الجدول 1 أو 5؛ أو

ب) يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل بالكامل أو جزئياً مع القمة اللاصقة بجزيء جسم مضاد يشتمل على مناطق تحديد التكامل بالسلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2 وHCDR3) ومناطق تحديد التكامل بالسلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2 وLCDR3) من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 1-6 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 3-8 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-16 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13-18 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0105 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17 و280-282 وفقاً لترقيم Kabat)،

0205-2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17 و280-282 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0206 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و285 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 282 و285 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0406 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و285 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 285 و290 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0605 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17 و280-282 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0805 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 281 و287 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-0806 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و285 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 285 و287 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1204 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و293 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 282 و293 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1205 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17 و280-282 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1210 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 314 و315 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 282، 314 و315 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1305 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و281 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17 و280-282 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1306 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و285 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 282 و285 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1310 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 314 و315 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 282، 314 و315 وفقاً لترقيم Kabat)، 2419-1406 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11-13، 16، 280 و285 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 13، 16، 17، 280، 282 و285 وفقاً لترقيم Kabat)، 2922 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 21

و32-36 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 33-38 وفقاً لترقيم Kabat)، 3327 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 51-56 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 53-58 وفقاً لترقيم Kabat)، 3530 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 61-63، 67، 45 و46 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 63-65، 67، 45 و46 وفقاً لترقيم Kabat)، 3525 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 44-46 و61-63 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 44-46 و63-65 وفقاً لترقيم Kabat)، 3125 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11 و42-46 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 43-48 وفقاً لرقم Kabat)، 2621 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 21-26 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 23-28 وفقاً لترقيم Kabat)، 4035 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 93-98 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 95-100 وفقاً لترقيم Kabat)، 4035-062 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 93-98 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 95-99 و273 وفقاً لترقيم Kabat)، 3934 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 103-108 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 105-110 وفقاً لترقيم Kabat)، 3833 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 113-118 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 115-120 وفقاً لترقيم Kabat)، 3631 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 123-128 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 125-130 وفقاً لترقيم Kabat)، 3732 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 127 و133-137 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 127 و135-139 وفقاً لترقيم Kabat)، 4338 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 11، 107 و142-145، أو المتوالية ذات رقم هوية: 11، 142، 143 و146-148 وفقاً لترقيم Chothia؛ أو هوية متوالية أرقام: 107، 143-145 و149-150، أو هوية متوالية أرقام: 143 و146-150 وفقاً لترقيم Kabat)، 4540 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 116 و154-158 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 116 و156-160 وفقاً لترقيم Kabat)، 4540-063 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 154-156، 158، 274 و275 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 156، 158 و274-277 وفقاً لترقيم Kabat)، 4540-033 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 154-156، 158، 274 و275 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 156، 158، 159، 274، 275 و278 وفقاً لترقيم Kabat)، 4439

(على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 146-148 و266-268 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 146-148 و269-270 وفقاً لترقيم Kabat)، أو 4237 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 163-168 وفقاً لترقيم Chothia أو هوية متوالية أرقام: 165-170 وفقاً لترقيم Kabat)، على سبيل المثال، كما هو وصوف في الجدول 1 أو 5.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد مخلّق. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد مفصول.

في أحد النماذج، يواجه جزيء الجسم المضاد الارتباط مع اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة، ستة، سبعة، ثمانية، تسعة، عشرة، أو أكثر من جزيئات الجسم المضاد التي تشتمل على HCDR1، HCDR2، HCDR3، LCDR1، LCDR2، وLCDR3 من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل بالكامل أو جزئياً مع القمم اللاصقة من اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة، ستة، سبعة، ثمانية، تسعة، عشرة، أو أكثر من جزيئات الجسم المضاد التي تشتمل على HCDR1، HCDR2، HCDR3، LCDR1، LCDR2، وLCDR3 من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد الذي يشتمل على HCDR1، HCDR2، HCDR3، LCDR1، LCDR2، وLCDR3 من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4439، أو 4237 على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4439، أو 4237.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد الذي يشتمل على HCDR1، HCDR2، HCDR3، LCDR1، LCDR2، وLCDR3 من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4439، أو 4237 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4439، أو 4237.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406،

0605-2419، 0805-2419، 0806-2419، 1204-2419، 1205-2419، 2419-1210، 1305-2419، 1306-2419، 1310-2419، 1406-2419، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 062-4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 063-4540، 033-4540، 4439، أو 4237. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5. في الجسم المضاد يشتمل الجزيء على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH) بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5 ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL) بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5.

في أحد النماذج، يواجه جزيء الجسم المضاد الارتباط بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر

أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط نطاق CRD2 بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري) بـ APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري).

في أحد النماذج، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في أحد النماذج، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7. في أحد النماذج، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما).

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، على سبيل المثال، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، لا يثبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما).

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في أي من الجداول 3-4 أو 7-8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة بنيوية.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على وحدات APRIL بنائية من مونومرين، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من مونومر A ومونومر B كما هو موضح في الجدول 3.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على، تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل من وحدات APRIL البنائية من الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر من وحدات APRIL بنائية من الحلقة C–D (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق C و D)، الحلقة G–H (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق G و H)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL بشري بالمواقع 105-114 و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL فأري بالمواقع 96-105. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة، اثنين أو كل Asp129، Arg233، أو His203 من APRIL بشري.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG، على سبيل المثال، يشتمل على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG، على سبيل المثال، منتقاة من IgG1، IgG2 (على سبيل المثال، IgG2a)، IgG3، أو IgG4، على سبيل المثال، IgG2 أو IgG4. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG1. في نموذج آخر، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG2. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة من سلسلة كابا أو لامدا خفيفة.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة Fc. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات الموضوعة عند الوصلة البينية بين نظاقات CH2 وCH3 (على سبيل المثال، لزيادة ألفة الارتباط بمستقبل وليدي FcRn و/ أو نصف عمر جزيء الجسم المضاد). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات، على سبيل

المثال، واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 أو كل) الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، N434F، أو أي توليفة منها، من IgG1. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات عند المواقع 233-236 أو 322 بـ IgG1 أو IgG2 البشري، أو واحد أو أكثر من الاستبدالات عند المواقع 327، 330 أو 331 بـ IgG4 البشري (على سبيل المثال، لخفض سمية الخلية المعتمدة على المكمل complement-dependent cytotoxicity (CDC). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 7 أو كل) الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، P331S، أو أي توليفة منها.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر، على سبيل المثال، يشتمل على واحدة أو أكثر من مناطق الإطار المشتقة من متوالية جرثومية لإطار بشري. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقتين متغيرتين بسلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين بسلسلة خفيفة. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن شظية Fab، F(ab')2، Fv، Fd، أو Fv بسلسلة واحدة single chain Fv fragment (scFv).

في إحدى السمات، يقدم الكشف جزيء جسم مضاد لـ APRIL موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد لـ APRIL مخلق أو مفصول موصوف في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة heavy chain complementary determining regions(HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 1 أو 7)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية

حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 2 أو 8)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 3)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة light chain complementary determining regions(LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 4)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 5)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 6).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد

أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 9)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 10).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 71 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 72 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2218. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2218. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 190-201، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 202-208، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو

متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.6 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL فأري، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.74 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو

أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 0.5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.22 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ G-Y-T-F-T-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 11)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ Y-P-L-R-G-S (المتوالية ذات رقم هوية: 12)؛ أو HCCDR3 يشتمل على متوالية حمض أميني لـ H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 13)، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (المتوالية ذات رقم هوية: 327)، حيث X1 هي R أو K؛ X2 هي A أو S؛ X4 هي E أو Q؛ وX14 هي M أو L؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ R-A-S-X4-X5-X6-X7 (المتوالية ذات رقم

هوية: 328)، حيث X4 هي N أو T؛ X5 هي L أو R؛ X6 هي E أو A؛ وX7 هي S أو T؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (المتوالية ذات رقم هوية: 16).

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ D-Y-T-I-H (المتوالية ذات رقم هوية: 17)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17 (المتوالية ذات رقم هوية: 329)، حيث X12 هي N، S، أو A، X13 هي E، P، أو Q؛ X14 هي K أو S؛ X16 هي K أو Q؛ وX17 هي D أو G؛ أو HCCDR3 يشتمل على متوالية حمض أميني لـ H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 13)، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (المتوالية ذات رقم هوية: 327)، حيث X1 هي R أو K؛ X2 هي A أو S؛ X4 هي E أو Q؛ وX14 هي M أو L؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ R-A-S-X4-X5-X6-X7 (المتوالية ذات رقم هوية: 328)، حيث X4 هي N أو T؛ X5 هي L أو R؛ X6 هي E أو A؛ وX7 هي S أو T؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (المتوالية ذات رقم هوية: 16).

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن أي من الأجسام المضادة 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-

0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، أو 2419-1406.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.001-0.005 نانو متر أو 0.002-0.004 نانو متر، على سبيل المثال، حوالي 0.001، 0.002، 0.003، 0.004، أو 0.005 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL فأري، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 0.5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.1–0.5 نانو متر أو 0.2–0.4 نانو متر، على سبيل المثال، حوالي 0.1، 0.2، 0.3، 0.4، أو 0.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة

موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 0.5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.1-0.5 نانو متر أو 0.2-0.4 نانو متر، على سبيل المثال، حوالي 0.1، 0.2، 0.3، 0.4، أو 0.5 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على (1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11 أو 17)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 12 أو 18)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 13)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 14)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني

بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 15)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 16).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 19)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 20).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 73 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 74 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2419. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2419. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 209-214، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 215-219، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.8 نانو متر، حوالي 0.003 نانو متر، أو حوالي 0.002 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 500 نانو متر أو أكثر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02

نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.74 نانو متر، حوالي 0.4 نانو متر، 0.3 نانو متر، أو 0.2 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4 نانو متر، حوالي 2 نانو متر، أو حوالي 1 نانو متر، أو 0.5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.22 نانو متر، حوالي 1 نانو متر، حوالي 0.7 نانو متر، حوالي 0.3 نانو متر، حوالي 0.2 نانو متر، أو حوالي 0.1 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من جسم مضاد متعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11 أو 17)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 12، 282، 287، أو 290)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 13)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 280 أو 314)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR2 من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 281، 285، 293، أو 315)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85،

90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR3 من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 16).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ VH من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 283، 288، 289، 291، 292، 294، 296، أو 317)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ VL من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 284، 286، 295، أو 316).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد VH من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 304، 307، 308، 309، 310، 311، 313، أو 319) (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد VL من الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 (على سبيل المثال، هوية متوالية أرقام: 305، 306، 312، أو 318) (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يتم اختيار جزء الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 من الأجسام المضادة 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، أو 2419-1406. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد المتعلق بـ 2419 عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 209-214، 283، 288، 289، 291، 292، 294، 296، أو 317، VL يشتمل على متوالية

الحمض الأميني من أي من هوية متوالية أرقام: 215-219، 284، 286، 295، أو 316، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.8 نانو متر، حوالي 0.003 نانو متر، أو حوالي 0.002 نانو متر.

في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 500 نانو متر أو أكثر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9

نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.74 نانو متر، حوالي 0.4 نانو متر، 0.3 نانو متر، أو 0.2 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4 نانو متر، حوالي 2 نانو متر، أو حوالي 1 نانو متر، أو 0.5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.22

نانو متر، حوالي 1 نانو متر، حوالي 0.7 نانو متر، حوالي 0.3 نانو متر، حوالي 0.2 نانو متر، أو حوالي 0.1 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على (1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 21 أو 37)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 32 أو 38)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 33)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 34)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية:

35)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 36).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 39)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2922 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 40).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 77 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 78 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2922. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2922.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر

أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.3 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين

0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 31.64 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، تبلغ IC50 مقدار 50 نانو متر أو أقل. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط TACI بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 25 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 21.96 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 51 أو 57)؛

HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 52 أو 58)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 53)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 54)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 55)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 56).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 59)؛ أو (2) VL يشتمل على

متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3327 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 60).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 81 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 82 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3327. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد 3327 متوافق مع البشر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة

منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.16 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو

أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، تبلغ IC50 مقدار 50 نانو متر أو أقل. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.35 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 93 أو 99)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 94 أو 100)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 95)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 97)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 98).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 101)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 102).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 173 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 174 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4035. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4035. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على

متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 220-227 أو 262-265، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 228-234، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.001-0.002 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9

نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.16 نانو متر، أو حوالي 0.1-0.5 نانو متر أو 0.2-0.4 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.35 نانو متر، أو حوالي 0.1-0.5 نانو متر أو 0.1-0.2 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 93 أو 99)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 94 أو 273)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 95)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 97)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو

100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 98).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 225)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035-062 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 229).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 299 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 300 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4035-062.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على

سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.001–0.002 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري

عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.1-0.5 نانو متر أو 0.2-0.4 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.1-0.5 نانو متر أو 0.1-0.2 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من I-Y-D-V-H (المتوالية ذات رقم هوية: 99)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S (المتوالية ذات رقم هوية: 342)، X12 هي A أو P، X13 هي A أو S، X14 هي F أو L، وX15 هي I أو K؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 95)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A (المتوالية ذات رقم هوية: 96)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من N-A-K-T-L-P-E (المتوالية ذات رقم هوية: 97)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من Q-H-H-Y-G-T-P-L-T (المتوالية ذات رقم هوية: 98).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 101 أو 225؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 102 أو 229.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4035. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4035-062.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 103 أو

109)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 104 أو 110)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 105)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 106)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 108).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 111)؛ أو (2) VL يشتمل

على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3934 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 112).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 175 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 176 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3934. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3934.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل

المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.16 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر،

بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.35 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11 أو 149)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 142 أو 150)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 143)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 144 أو 146)؛

LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 107 أو 147)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 145 أو 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 151)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4338 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 152 أو 153).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 183 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 184 أو 185 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4338. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4338.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل

المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.16 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.35 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على (1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على

سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 163 أو 169)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 164 أو 170)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 165)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 166)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 167)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 168).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد

أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 171)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 172).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 188 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 189 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4237. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4237 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4237. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 235-240، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 241-245، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو

متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 3.16 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر

أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.35 نانو متر.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 330)، حيث X3 هي S أو T؛ X4 هي I أو F؛ X6 هي S أو غائبة؛ وX7 هي G، D أو S؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X3-X4-X5-X6-X7-X8 (المتوالية ذات رقم هوية: 331)، حيث X3 تكون غائبة، N أو Y؛ X4 هي S أو P، X5 هي Y، L أو R؛ X6 هي D، N أو R؛ X7 هي G أو S؛ وX8 هي Y، D أو S؛ أو HCCDR3 يشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (المتوالية ذات رقم هوية: 332)، حيث X1 هي Y، E أو H؛ X2 تكون غائبة أو G؛ X3 هي Y، D أو A؛ X4 هي D، G أو Y؛ X6 هي E، غائبة أو D؛ X7 هي D، Y، S أو K؛ X8 هي W، N أو R؛ X9 هي Y، A أو G؛ X11 هي G أو D؛ وX12 هي V أو Y، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (المتوالية

ذات رقم هوية: 333)، حيث X1 هي R أو K؛ X4 هي E أو Q؛ X7 هي D أو S؛ X8 هي N، F، I أو N؛ X9 هي Y، A، I أو D؛ X11 هي I أو T؛ X12 هي S، N أو R؛ X13 هي F، L أو S؛ X14 هي M أو I؛ وX15 هي N أو H؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-A-S-N-X5-X6-X7 (المتوالية ذات رقم هوية: 334)، حيث X1 هي A، R أو H؛ X5 هي Q أو L؛ X6 هي G أو E؛ وX7 هي S، P أو T؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (المتوالية ذات رقم هوية: 335)، حيث X1 هي Q أو L؛ X4 هي K، R أو N؛ X5 هي E أو K؛ X6 هي V، Y، I أو D؛ وX8 هي R، W أو Y.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2922، أو 3327.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل

المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، أو 0.1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.1 و50 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X6-X7-Y-X9-X10-X11 (المتوالية ذات رقم هوية: 336)، حيث X6 هي S أو غائبة؛ X7 هي G، D أو S؛ X9 هي Y، F، T أو D؛ X10 هي W، M، I أو V؛ وX11 هي N، H أو F؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17 (المتوالية ذات رقم هوية: 337)، حيث X1 هي Y، R أو W؛ X3 تكون غائبة، N أو Y؛ X4 هي S أو P، X5 هي Y، L أو R؛ X6 هي D، N أو R؛ X7 هي G أو S؛ X8 هي Y، D أو S؛ X9 هي N، T أو I؛ X10 هي N، F أو K؛ X13 هي P، Q أو E؛ X14 هي S أو K؛ X15 هي L أو F؛ وX17 هي N، G أو D؛ أو HCCDR3 يشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (المتوالية ذات رقم هوية: 332)، حيث X1 هي Y، E أو H؛ X2 تكون غائبة أو G؛ X3 هي Y، D أو A؛ X4 هي D، G أو Y؛ X6 هي E، غائبة أو D؛ X7 هي D، Y، S أو K؛ X8 هي W، N أو R؛ X9 هي Y، A أو G؛ X11 هي G أو D؛ وX12 هي V أو Y، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (المتوالية ذات رقم هوية: 333)، حيث X1 هي R أو K؛ X4 هي E أو Q؛ X7 هي D أو S؛ X8 هي N، F، I أو N؛ X9 هي Y، A، I أو D؛ X11 هي I أو T؛ X12 هي S، N أو R؛ X13 هي F، L أو S؛ X14 هي M أو I؛ وX15 هي N أو H؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني لـ X1-A-S-N-X5-X6-X7 (المتوالية ذات رقم هوية: 334)، حيث X1 هي A، R أو H؛ X5 هي Q أو L؛ X6 هي G أو E؛ وX7 هي S، P أو T؛ أو LCDR3 تشتمل على

متوالية حمض أميني لـ X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T (المتوالية ذات رقم هوية: 335)، حيث X1 هي Q أو L؛ X4 هي K، R أو N؛ X5 هي E أو K؛ X6 هي V، Y، I أو D؛ وX8 هي R، W أو Y.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2922، أو 3327. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2218، 2419، 2922، أو 3327.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى

حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ TACI بشري، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 61 أو 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 62 أو 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 63)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 67)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع،

متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 46).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 66)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3530 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 70).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 83 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 84 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3530. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3530.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6

نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.7 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.95 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو

أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.68 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 61 أو 64)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 62 أو 65)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 63)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 46).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 66)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3525 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 50).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 83 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 80 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3525. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3525.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو

متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.05 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو

أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.85 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 113 أو 119)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 114 أو 120)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85،

90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 115)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 117)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 118).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 121)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 122).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 177 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 178 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3833. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3833. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 246-250، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 251-253، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو

متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.05 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.85 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض

أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 123 أو 129)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 124 أو 130)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 125)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 126)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 128).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11،

12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 131)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3631 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 132).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 179 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 180 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3631. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3631.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو

متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو

أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.05 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد

ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.85 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 133 أو 138)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 134 أو 139)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 135)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 136)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية:

127)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 137).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 140)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3732 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 141).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 181 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 182 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3732. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3732.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل،

8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و100 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو

بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.05 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو

متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.85 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154 أو 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155 أو 160)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة

المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 116)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 157)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 161)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 162).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 186 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 187 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4540. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 254-258، VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من أي من المتوالية ذات رقم هوية: 259-261، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154 أو 276)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155 أو 277)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛

LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 258)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-063 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 301 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 302 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540-063.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة

المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 154 أو 159)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 155 أو 278)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 274)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 275)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 256)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4540-033 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 261).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 303 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 302 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540-033.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل VH على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من D-Y-Y-X4-N (المتوالية ذات رقم هوية: 343)، حيث X4 هي I أو M؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G، حيث X12 هي N أو A، X13 هي E أو Q، X15 هي F أو L، وX16 هي K أو Q (المتوالية ذات رقم هوية: 344)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من G-D-S-G-R-A-M-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل VL على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A، حيث X1 هي K أو Q (المتوالية ذات رقم هوية: 345)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من Y-T-S-T-L-X6-X7، حيث X6 هي Q أو E، وX7 هي S أو T (المتوالية ذات رقم هوية: 346)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من L-Q-Y-D-N-L-L-T (المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في نموذج آخر، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل VH على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من G-Y-T-F-A-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 154)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من F-P-G-S-G-S (المتوالية ذات رقم هوية: 155)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من G-D-S-G-R-A-M-D-Y (المتوالية ذات رقم هوية: 156)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل VL على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A، حيث X1 هي K أو Q (المتوالية ذات رقم هوية: 345)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من Y-T-S-T-L-X6-X7 (المتوالية ذات رقم هوية: 346)، حيث X6 هي Q أو E، وX7 هي S أو T؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من L-Q-Y-D-N-L-L-T (المتوالية ذات رقم هوية: 158).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96،

97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من هوية متوالية أرقام: 161، 256 أو 258؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 162 أو 261.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540. في نموذج آخر، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540-063. في نموذج آخر أيضاً، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4540-033.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، أو 0.1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 2.5 نانو متر.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري عند EC50 تبلغ 100 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 80 نانو متر أو أقل، 60 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر

أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، أو 0.1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري، TACI فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 5 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 4.05 نانو متر.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كلاهما)، عند IC50 تبلغ 200 نانو متر أو أقل، 150 نانو متر أو

أقل، 100 نانو متر أو أقل، 50 نانو متر أو أقل، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري عند IC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.85 نانو متر.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 21 أو 27)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 22 أو 28)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90،

95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 23)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 24)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 25)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 26).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 29)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2621 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 30).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 75 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 76 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 2621. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 2621.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 1 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 0.7 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري). في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ حوالي 1 نانو متر أو أقل.

في أحد النماذج، لا يثبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 11 أو 47)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات

حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 42 أو 48)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 43)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 44)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 45)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 46).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 49)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11،

12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3125 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 50).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 79 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 80 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 3125. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 3125.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، 0.01 نانو متر أو أقل، 0.005 نانو متر أو أقل، 0.002 نانو متر أو أقل، أو 0.001 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.001 نانو متر و20 نانو متر، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و20 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، بين 1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.1 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.01 نانو متر، بين 0.001 نانو متر و0.005 نانو متر، بين 0.01 نانو متر و0.05 نانو متر، أو بين 0.01 نانو متر و0.1 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 20 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 13 نانو متر. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو

يرتبط بـ APRIL فأري بألفة منخفضة، على سبيل المثال، عند EC50 تبلغ 1000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، 2000 نانو متر أو أكثر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري). في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري)، عند IC50 تبلغ 50 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، 40 نانو متر أو أقل، 30 نانو متر أو أقل، 20 نانو متر أو أقل، 10 نانو متر أو أقل، 9 نانو متر أو أقل، 8 نانو متر أو أقل، 7 نانو متر أو أقل، 6 نانو متر أو أقل، 5 نانو متر أو أقل، 4 نانو متر أو أقل، 3 نانو متر أو أقل، 2 نانو متر أو أقل، 1 نانو متر أو أقل، 0.8 نانو متر أو أقل، 0.6 نانو متر أو أقل، 0.4 نانو متر أو أقل، 0.2 نانو متر أو أقل، 0.1 نانو متر أو أقل، 0.05 نانو متر أو أقل، 0.02 نانو متر أو أقل، أو 0.01 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، بين 0.01 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و50 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و25 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و10 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و5 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و1 نانو متر، بين 0.1 نانو متر و0.5 نانو متر، بين 0.5 نانو متر و5 نانو متر، أو بين 1 نانو متر و5 نانو متر، على سبيل المثال، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري عند IC50 تبلغ 150 نانو متر أو أقل، على سبيل المثال، حوالي 112.97 نانو متر. في أحد النماذج، لا يثبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) بـ BCMA (على سبيل المثال، BCMA بشري).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 266 أو 269)؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 267 أو 270)؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ HCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 268)، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR1 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 146)؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR2 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 147)؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني لـ LCDR3 من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 148).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من: (1) VH يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96،

97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VH من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 271)؛ أو (2) VL يشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، أو 15 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 96، 97، 98، 99، أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من VL من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 272).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 297 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) أو VL مشفرة بواسطة متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 298 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة 4439. في أحد النماذج، يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة 4439 عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر 4439.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في أي من الجداول 3-4 أو 7-8.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد،

أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على وحدات APRIL بنائية من مونومرين، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من مونومر A ومونومر B كما هو موضح في الجدول 3.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على واحدة أو أكثر من وحدات APRIL بنائية من الحلقة C–D (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β-رقائق C وD)، الحلقة G–H (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β-رقائق G وH)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة APRIL بشري كما هو معرف في الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل، من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على وحدات APRIL بنائية من مونومرين، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من مونومر A ومونومر B كما هو موضح في الجدول 8.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG، على سبيل المثال، يشتمل على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG، على سبيل المثال، منتقاة من IgG1، IgG2 (على سبيل المثال، IgG2a)، IgG3، أو IgG4، على سبيل المثال، IgG2 أو IgG4. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG1. في نموذج آخر، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد لـ IgG2. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة من سلسلة كابا أو لامدا خفيفة.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة Fc. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات الموضوعة عند الوصلة البينية بين نظاقات CH2 وCH3 (على سبيل المثال، لزيادة ألفة الارتباط بمستقبل وليدي FcRn و/ أو نصف عمر جزيء الجسم المضاد). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 أو كل) الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، N434F، أو أي توليفة منها، من IgG1. في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من الطفرات عند المواقع

233-236 أو 322 بـ IgG1 أو IgG2 البشري، أو واحد أو أكثر من الاستبدالات عند المواقع 327، 330 أو 331 بـ IgG4 البشري (على سبيل المثال، لخفض سمية الخلية المعتمدة على المكمل (CDC)). في أحد النماذج، تشتمل منطقة Fc على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 6 7 أو كل) الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، P331S، أو أي توليفة منها.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر، على سبيل المثال، كما هو وصوف في الجدول 5، على سبيل المثال، يشتمل على واحدة أو أكثر من مناطق الإطار المشتقة من متوالية جرثومية لإطار بشري.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقتين متغيرتين بسلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين بسلسلة خفيفة. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن شظية Fab، F(ab')2، Fv، Fd، أو Fv بسلسلة واحدة (scFv).

في إحدى السمات، يقدم الكشف تركيبة، على سبيل المثال، تركيبة صيدلانية، تشتمل على جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب. في أحد النماذج، تشتمل التركيبة أيضاً على مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

في إحدى السمات، يقدم الكشف جزيء حمض نووي يشفر منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، أو كلاهما، بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب.

في إحدى السمات، يقدم الكشف ناقل يشتمل على جزيء حمض نووي موصوف في هذه الطلب.

في إحدى السمات، يقدم الكشف خلية، على سبيل المثال، خلية مفصولة، تشتمل على جزيء حمض نووي موصوف في هذه الطلب أو ناقل موصوف في هذه الطلب.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طقم يشتمل على جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب وتعليمات لاستخدام جزيء الجسم المضاد.

في إحدى السمات، يقدم الكشف حاوية تشتمل على جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لإنتاج جزيء جسم مضاد لـ APRIL، تشتمل الطريقة على زراعة خلية موصوفة في هذه الطلب تحت ظروف تسمح بإنتاج جزيء جسم مضاد، بالتالي إنتاج جزيء الجسم المضاد.

في أحد النماذج، تشتمل الطريقة أيضاً على فصل جزيء الجسم المضاد.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج اعتلال الكلية IgA، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج اعتلال الكلية IgA.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع عبر الوريد.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة بين 0.1 مجم/ كجم و50 مجم/ كجم، على سبيل المثال، بين 0.2 مجم/ كجم و25 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و10 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، أو بين 1 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة ثابتة بين 10 مجم و1000 مجم، على سبيل المثال، بين 10 مجم و500 مجم، بين 10 مجم و250 مجم، بين 10 مجم و150 مجم، بين 10 مجم و100 مجم، بين 10 مجم و50 مجم، بين 250 مجم و500 مجم، بين 150 مجم و500 مجم، بين 100 مجم و500 مجم، بين 50 مجم و500 مجم، بين 25 مجم و250 مجم، بين 50 مجم و150 مجم، بين 50 مجم و100 مجم، بين 100 مجم و150 مجم. بين 100 مجم و200 مجم، أو بين 150 مجم و250 مجم.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد مرة واحدة بالأسبوع، مرتين بالأسبوع، مرة كل أسبوعين، مرة كل ثلاثة أسابيع، مرة كل أربعة أسابيع، مرة كل ثمانية أسابيع، مرة بالشهر، مرة كل شهرين، أو مرة كل ثلاثة أشهر.

في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA في نسيج سطحي، على سبيل المثال، في مصل، نسيج مخاطي، نخاع العظم، أو أي توليفة منها.

في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1. في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1 في صورة بوليمرية (pIgA1). في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1 باستخدام متغيرات إدخال جليكوسيل مرتبطة بـ O (على سبيل المثال، تركيبة شاذة أو منخفضة من جلاكتوز في منطقة تعليق CH1).

في أحد النماذج، تشتمل الطريقة أيضاً على تحديد مستوى IgA في عينة نسيج سطحي من الخاضع، على سبيل المثال، منتقاة من مصل، نسيج مخاطي، أو نخاع العظم.

في أحد النماذج، تشتمل الطريقة أيضاً على إعطاء الخاضع علاج ثاني لاعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، يتم اختيار العلاج الثاني من مثبط إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE)، مانع مستقبل أنجيوتينسين (ARB)، أحماض دهنية أوميجا-3، عامل كبت مناعي (على سبيل المثال، كورتيكوستيرويد، على سبيل المثال، بريدنيسون)، ستاتين، ميكرو فينولات موفيتيل، أو أي توليفة منها.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج اعتلال الكلية السكري، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج اعتلال الكلية السكري.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج السرطان، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج السرطان.

في أحد النماذج، يكون السرطان عبارة عن سرطان الدم. في أحد النماذج، يتم اختيار سرطان الدم من سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin بالخلية B، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL)، سرطان الغدة اليمفاوية Hodgkin، الميلوما المتعددة، وجود الجلوبولين الكبروي بالدم

Waldenström، أو ورم ليمفي ليمفاوي بلازمي. في أحد النماذج، يكون السرطان عبارة عن ميلوما متعددة.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج اضطراب تكاثري مناعي، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج الاضطراب التكاثري المناعي.

في أحد النماذج، يكون الاضطراب التكاثري المناعي عبارة عن فرط جاما جلوبولين بالدم IgA أحادي النسيلة.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج التهاب الأوعية الدموية، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج التهاب الأوعية الدموية.

في أحد النماذج، يكون التهاب الأوعية الدموية هو التهاب الأوعية الدموية الكلوية. في أحد النماذج، يكون التهاب الأوعية الدموية هو التهاب أوعية دموية مرتبط بـ IgA (على سبيل المثال، الفرفرية Henoch–Schonlein) أو التهاب كبيبات الكلى بعد العقديات.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج اضطراب مناعة ذاتية، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج اضطراب المناعة الذاتية.

في أحد النماذج، يتم اختيار اضطراب المناعة الذاتية من التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية الجهازية، مرض الفقاع IgA الخطي (على سبيل المثال، مرض جلدي بالجلوبولين المناعي A الخطي (IgA))، أو انحلال البشرة الفقاعي المكتسب الناتج عن IgA (EBA).

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج الفقاع IgA، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج الفقاع IgA.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج مرض الاضطرابات الهضمية، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج مرض الاضطرابات الهضمية.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج تليف الكبد الكحولي، تشتمل الطريقة على إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي علاج تليف الكبد الكحولي.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لخفض مستوى IgA في خلية أو خاضع، تشتمل الطريقة على ملامسة الخلية أو الخاضع، أو إعطاء خاضع بحاجة لها كمية فعّالة من، جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب، بالتالي خفض مستوى IgA.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع عبر الوريد.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة بين 0.1 مجم/ كجم و50 مجم/ كجم، على سبيل المثال، بين 0.2 مجم/ كجم و25 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و10 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، أو بين 1 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة ثابتة بين 10 مجم و1000 مجم، على سبيل المثال، بين 10 مجم و500 مجم، بين 10 مجم و250 مجم، بين 10 مجم و150 مجم، بين 10 مجم و100 مجم، بين 10 مجم و50 مجم، بين 250 مجم و500 مجم، بين 150 مجم و500 مجم، بين 100 مجم و500 مجم، بين 50 مجم و500 مجم، بين 25 مجم و250 مجم، بين 50 مجم و150 مجم، بين 50 مجم و100 مجم، بين 100 مجم و150 مجم. بين 100 مجم و200 مجم، أو بين 150 مجم و250 مجم.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد مرة واحدة بالأسبوع، مرتين بالأسبوع، مرة كل أسبوعين، مرة كل ثلاثة أسابيع، مرة كل أربعة أسابيع، مرة كل ثمانية أسابيع، مرة بالشهر، مرة كل شهرين، مرة كل ثلاثة أشهر.

في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA في نسيج سطحي، على سبيل المثال، في مصل، نسيج مخاطي، نخاع العظم، أو أي توليفة منها.

في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1. في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1 في صورة بوليمرية (pIgA1). في أحد النماذج، يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى خفض مستوى IgA1 باستخدام متغيرات إدخال جليكوسيل مرتبطة بـ O (على سبيل المثال، تركيبة شاذة أو منخفضة من جلاكتوز في منطقة تعليق CH1).

في إحدى السمات، يقدم الكشف استخدام جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب في المعالجة، أو في تصنيع دواء لمعالجة، اضطراب موصوف في هذه الطلب.

في سمة أخرى، يقدم الكشف جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب أو تركيبة موصوفة في هذه الطلب للاستخدام في معالجة اضطراب موصوف في هذه الطلب.

في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لكشف جزيء APRIL، تشتمل الطريقة على ملامسة خلية أو عينة من خاضع مع جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، بالتالي كشف جزيء APRIL.

في أحد النماذج، يتم إقران جزيء الجسم المضاد مع رمز قابل للكشف. في أحد النماذج، يتم كشف جزيء APRIL في المعمل أو خارج الجسم الحي. في نموذج آخر، يتم كشف جزيء APRIL في الجسم الحي.

يتطرق الكشف إلى جميع توليفات أي واحدة أو أكثر من السمات و/ أو النماذج السابقة، بالإضافة إلى توليفات مع أي واحد أو أكثر من النماذج المذكورة في الوصف المفصل والأمثلة.

سوف تتضح السمات، والأهداف، والمميزات الأخرى للتركيبات والطرق المقدمة في هذه الطلب من خلال الوصف والرسومات، ومن عناصر الحماية.

شرح مختصر للرسومات

الأشكال 1أ-1ب تصور الجسم المضاد لـ APRIL تظهر من أورام هجينة مشتقة من الفأر. تم تحصين فئران CD-1 باستخدام APRIL متعدد الوحدات معاود الارتباط الجيني (إنسان أو فأر) كما تم وصفه. تم تخليد الخلايا الطحالية من الفئران المصلية المضادة لـ APRIL من خلال اندماج المايلوما لتوليد الورم الهجين. تم استخدام طرق الفحص المعتمدة على ELISA لتقييم الأجسام المضادة لـ APRIL الموجودة في الوسائط المكيفة للجلوبولين المناعي التي تنتج أورام هجينة. تم فحص المواد الطافية للمستنبتات الخلوية في البداية لتحديد الارتباط بالهدف (APRIL) عن طريق ELISA غير مباشرة ولتحديد النشاط الوظيفي بالنسبة القدرة على منع تفاعل APRIL مع مستقبل TNF البشري القابل للذوبان، معاود الارتباط الجيني TACI-Fc (إعاقة ELISA). تم إجراء فحص ضد كل من APRIL البشري والفأري لتحديد الأجسام المضادة التفاعلية العرضية المحتملة. وتستند الأنشطة النسبية على قياسات نقطة واحدة بعد معادلة تركيز الجلوبيولين المناعي إلى 10 ميكروجرام/ مل عند الإمكان. وتم تحديد APRIL المولد للمناعة لتعزيز وريد الذيل النهائي بخط سميك. لا يتم تضمين الأجسام المضادة المشتقة من الورم الهجين التي تفتقر إلى نشاط المنع لأي من APRIL بشري أو فأري (كما تم تعريفه في البداية عن طريق حجب مستقبلات أقل من 10% في تجربة الفحص بالتمرير الأول) في هذا الجدول المختصر. وتم تحديد الأنماط الإسوية Ig لأورام هجينة مختارة.

الأشكال 2أ-2ب تصور نشاط إعاقة مستقبل APRIL لأجسام مضادة نموذجية لـ APRIL. تم تقييم الأنشطة الوظيفية لأجسام مضادة مختارة لـ APRIL تم تنقيتها من نسائل ورم هجين مشتقة من فأر بواسطة ELISA باستخدام TACI-Fc معاود الارتباط الجيني على هيئة مستقبل قابل للذوبان. يشتمل الفحص على خطوتين: 1) الاحتضان الأولي لـ APRIL مع تركيزات متفاوتة من الأجسام المضادة المنقاة؛ 2) القياس التالي لارتباط APRIL بـ TACI-Fc معطلة كما تم تحديده بواسطة ELISA باستخدام الجسم المضاد الثانوي المناسب للكشف عن APRIL الموسومة بالقمة

اللاصقة. تم قياس تداخل ارتباط مستقبل APRIL بفقد A450. يتم وصف الأجسام المضادة للورم الهجين بواسطة رموز بخط سميك. يتم وصف الأجسام المقارنة والأجسام المضادة للمقارنة بواسطة رموز مفتوحة. يمثل Apry-1-1 جسم مضاد للإعاقة مخصص لفأر يستخدم كعينة مقارنة. تم استخدام الأجسام المضادة المعادلة البشرية 0201 و1313 بالمثل وعلى هيئة عينات مقارنة ولأغراض المقارنة بالأجسام المضادة في الوثائق العلمية. تمثل البيانات المقدمة تجربة وطريقة لتقييم تثبيط الأجسام المضادة (إعاقة المستقبل). الشكل 2أ (APRIL بشري)؛ الشكل 2ب (APRIL فأري). تم تسجيل قيم IC50 في الشكل 3.

الشكل 3 يصور ملامح النشاط للأجسام المضادة النقية، المختارة المشتقة من الفئران لـ APRIL. يتم استقراء أنشطة الارتباط والإعاقة من البيانات الملخصة في الأشكال 2أ-2ب وتستند إلى انحدار غير خطي لمعايرة الأجسام المضادة باستخدام منحنى ذو 3 متغيرات مرسوم باستخدام Graphpad Prism. تشير الشرط إلى عدم وجود نشاط.

الشكل 4 يصور تثبيط إشارات TACI ناتجة عن APRIL في خلايا HEK 293. تم تقييم التثبيط الأساسي من نشاط مستقبل ناتج عن APRIL بشري باستخدام سلالة خلية مشتقة من 293 مع مراسل NF-κB مصاب بشكل مستقر ومستقبل TACI من APRIL بشري، مصاب بشكل عابر. تم استخدام APRIL GCN4 بشري موسوم بـ HA (R&D Systems) كمصدر لـ APRIL. تم استخدام mAb 1313 موجود سابقاً (مخصص للبشر، بنشاط إعاقة سابق التكوين) كعينة مقارنة موجبة؛ تم استخدام جسم مضاد لـ APRIL مخصص للفئران Apry-1-1 كعينة مقارنة سالبة. توضح بيانات التجربة المتعامدة، ذات الصلة حيوياً لتقييم نشاط مضاد لـ APRIL لأجسام مضادة مشتقة من الفئران.

الشكل 5 يصور ربط أجسام مضادة لـ APRIL لـ APRIL بشري. تم قياس الربط النسبي للأجسام المضادة لـ APRIL المختارة بواسطة ELISA غير مباشرة. تم إنتاج الأجسام المضادة المختارة التي تعتمد على فحص الورم الهجين السابق بشكل معاود الارتباط الجيني (بناءً على تتالي جين VH وVL جلوبولين مناعي) كما تم وصفه. تم استخدام APRIL GCN4 بشري موسوم بـ HA من R&D Systems كمصدر لـ APRIL. تم تحليل بيانات الارتباط بواسطة انحدار غير خطي باستخدام رسم من ثلاث متغيرات. تم تضمين MAbs 1313,0201، وAprily-5 لأغراض

المقارنة؛ تم استخدام Apry-1-1 كعينة مقارنة سالبة. تم تلخيص قيم EC50 المستقرأة في الشكل 6.

الشكل 6 يصور ألفة الارتباط النسبي للأجسام المضادة لـ APRIL المختارة. تم استنتاج البيانات من ELISA غير مباشرة (ملخصة في الشكل 5). تشير الشرط إلى عدم وجود نشاط ارتباط.

الشكل 7 يصور تثبيط الجسم المضاد لارتباط APRIL بـ TACI. تعتمد التجربة على إعاقة ELISA باستخدام APRIL بشري معاود الارتباط الجيني (R&D Systems) وTACI بشري - Fc. تم تحليل التثبيط بواسطة انحدار غير خطي باستخدام رسم من أربع متغيرات. تم استخدام MAbs 1313 و0201 كعينات مقارنة ولأغراض المقارنة. تم استخدام مضاد لـ APRIL mAb Aprily-5 غير متعادل كعينة مقارنة سالبة.

الشكل 8 يصور تثبيط الجسم المضاد لارتباط APRIL بـ BCMA. تعتمد التجربة على إعاقة ELISA باستخدام APRIL بشري معاود الارتباط الجيني وBCMA بشري -Fc. انظر وصف الشكل 7 للحصول على تفاصيل.

الشكل 9 يصور تثبيط جسم مضاد لارتباط APRIL بكلاً من TACI بشري -Fc وBCMA بشري -Fc. تم تلخيص الأنشطة التثبيطية النسبية. تم تصوير البيانات المستنتجة من تحاليل انحدار غير خطي لمنحنيات تثبيط الجسم المضاد في الأشكال 7-8 باستخدام رسم ذو 4 متغيرات. تمت معادلة % التثبيط لعينة المقارنة بدون جسم مضاد (100% تثبيط) بعد طرح القيمة المرجعية (0% تثبيط). تمثل الشرط نقص بقيم IC50 المحسوبة بسبب إعاقة ضعيفة أو صفرية للنشاط المقاس.

الأشكال 10أ-10ب تصور التفاعلية المتداخلة لأنواع APRIL لأجسام مضادة لـ APRIL. تم تقيم أجسام مضادة لـ APRIL مع إعاقة النشاط (ملخصة في الشكل 9) لتحديد قدرتها على إعاقة كلاً من ارتباط APRIL البشري والفأري بـ TACI بشري -Fc وBCMA-Fc. تم استخدام APRIL فأري وبشري معاود الارتباط الجيني مع اندماجات بطرف N لـ GCN4 بعلامة HA متطابقة بصورة أخرى (R&D Systems) على هيئة روابط مستقبل. تم تضمين بيانات الاختيار للأغراض التوضيحية. تظهر الأجسام المضادة 3530 و3525 أي نشاط بأنواع متداخلة بالنسبة لإعاقة

مستقبل TACI-Fc (الشكل 10أ). تم تحقيق معادلة متداخلة مناظرة بالنسبة لارتباط APRIL بـ BCMA-Fc جزئياً فقط (الشكل 10ب). تم استخدام الجسم المضاد المعادل 1313 (مخصص للبشر) والجسم المضاد Apry-1-1 (مخصص للفئران) كعينات مقارنة. الرموز المغلقة، APRIL بشري؛ الرموز المفتوحة، APRIL فأري.

الأشكال 11أ-11ب تصور تثبيط جسم مضاد لإشارة مستقبل ناتج عن APRIL. تم تقييم تثبيط إشارة NF-κB داخل الخلية ناتجة عن مستقبل APRIL باستخدام سلالة خلية مستقبل HEK NF-κB 293 بعد الإصابة العابرة لأي من مستقبلات عائلة TNF بشرية بطول كامل TACI أو BCMA نواقل تعبير وراثي cDNA بطول كامل. تمت معادلة البيانات للنشاط مقابل معالجة بدون جسم مضاد. يتراوح قياس محول Y المعروض من 0 إلى 1. تم قياس تثبيط إشارة مستقبل ناتج عن APRIL عند ثلاث تركيزات جسم مضاد مختلفة (0.08 ميكرو جم/ مل، 0.4 ميكرو جم/ مل، و10 ميكرو جم/ مل). الشكل 11أ يعرض تثبيط إشارة NFB ناتجة عن TACI؛ الشكل 11ب يعرض تثبيط إشارة NF-κB ناتجة عن BCMA.

الأشكال 12أ-12ب تصور القوة في الجسم الحي لجسم مضاد لـ APRIL في خفض مستويات مصل IgA. تم تقييم ملائمة استخدام جسم مضاد لـ APRIL لتعديل إنتاج IgA في الجسم الحي تعتمد مباشرةً على خفض مستويات مصل IgA بعد إعطاء جسم مضاد لـ APRIL معادل في نموذج قوارض معملية. ولذلك الغرض تم استخدام إعاقة جسم مضاد Apry-1-1، مخصصة لـ APRIL فأري (Adipogen) المستخدمة هنا على هيئة عينة مقارنة لتقييم نشاط الجسم المضاد لـ APRIL في المعمل على هيئة جسم مضاد اختباري لتوضيح إثبات المفهوم. تم تقديم جرعة لفئران B6C3F1 ذكور متطابقة العمر (بعمر 6-10 أسابيع) باستخدام 20 مجم/ كجم من جسم مضاد مرتين بالأسبوع عن طريق حقن داخل الغشاء البريتوني لمدة إجمالية 8 أسابيع. تم استخدام سالين للحقن على هيئة عينة المقارنة السالبة (مادة ناقلة) (VC). تمت مراقبة مستويات الجلوبولين المناعي المخصصة للنوع الإسوي لمصل (IgG، IgM، وIgA) بشكل مستقل بواسطة ELISA تقريبياً كل 12 يوم. الشكل 12أ يعرض تأثير المعالجة على إجمالي مستويات مصل IgA؛ الشكل 12ب يعرض تأثير المعالجة مقابل عينة مقارنة على إجمالي مستويات الجلوبولين المناعي في الأمصال. تمثل البيانات ملخص لمستويات IgM + IgA + IgG المقاسة بشكل منفصل.

الشكل 13 يصور محاذاة متوالية APRIL بشري وفأري (هوية متوالية أرقام: 85 و91، على التوالي). تم تحديد محاذاة متوالية APRIL القابلة للذوبان باستخدام CLUSTALW. تقابل متواليات الحمض الأميني SwissProt أرقام الارتباط O75888 (بشري) وQ9JـI77 (فأري).

الشكل 14 يصور التعريف البنائي للقمة اللاصقة APRIL النموذجية لاستهداف الجسم المضاد. تم تصوير نموذج ملء فراغ لـ APRIL ثلاثي. تم تصوير منطقة نموذجية (محددة مكانياً) بواسطة جزيء جسم مضاد في رماد أغمق والإشارة بواسطة السم. تشتمل هذه القمة اللاصقة على مواقع في APRIL حيث تجسر المونومرات. تم تمييز الاختلافات بين متواليات APRIL فأري وبشري مع اختلافات حمض أميني مقابلة عند هذه المواقع المذكورة. تمت ملاحظة موقع إدخال N-جليكوسيل المفترضة (N124) بالأسود ويشار لها بالسهم.

الشكل 15 يصور التعريف البنائي للقمة اللاصقة APRIL النموذجية لاستهداف الجسم المضاد. تم تصوير نموذج شريط لـ APRIL ثلاثي وتم تمييز قمة لاصقة أساسية لاستهداف مضاد لـ APRIL باللون الرمادي الداكن.

الشكل 16 يصور ربط الأجسام المضادة النموذجية لـ APRIL لـ APRIL بشري. تم قياس الربط النسبي لأجسام مضادة نموذجية لـ APRIL بواسطة ELISA غير مباشرة. تم تلخيص قيم EC50 المستقرأة في الشكل 17.

الشكل 17 يصور ألفة الارتباط النسبي لأجسام مضادة نموذجية لـ APRIL. تم استنتاج البيانات من ELISA غير مباشرة (ملخصة في الشكل 16).

الأشكال 18أ-18ب تصور تثبيط الجسم المضاد لإشارة مستقبل ناتج عن APRIL. تم تقييم تثبيط إشارة NFκB داخل الخلية ناتجة عن مستقبل APRIL باستخدام سلالة خلية مراسل HEK 293 NFκB بعد الإصابة العابرة لأي من مستقبلات عائلة TNF بشرية بطول كامل TACI (الشكل 18أ) أو BCMA (الشكل 18ب) نواقل تعبير وراثي cDNA بطول كامل. تم عرض الأجسام المضادة النموذجية للأغراض التوضيحية.

الأشكال 19أ-19ب تصور تثبيط الجسم المضاد لارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF TACI (الشكل 19أ) وBCMA (الشكل 19ب). تعتمد التجربة على إعاقة ELISA باستخدام APRIL

بشري معاود الارتباط الجيني (R&D Systems) وTACI بشري -Fc. تم تحليل التثبيط بواسطة انحدار غير خطي باستخدام رسم من أربع متغيرات. تم تلخيص قيم IC50 في الشكل 20.

الشكل 20 يصور تثبيط الجسم المضاد لارتباط APRIL بكلاً من TACI بشري -Fc وBCMA بشري -Fc (ملخص الأنشطة التثبيطية النسبية). تم تصوير البيانات المستنتجة من تحاليل انحدار غير خطي لمنحنيات تثبيط الجسم المضاد في الشكل 19 باستخدام رسم ذو 4 متغيرات. تمت معادلة % التثبيط لعينة المقارنة بدون جسم مضاد (100% تثبيط) بعد طرح القيمة المرجعية (0% تثبيط). تمثل الشرط نقص بقيم IC50 المحسوبة بسبب الإعاقة الضعيفة أو الجزئية للنشاط المقاس.

الأشكال 21أ-21ب تصور إعاقة تداخل أنواع أنشطة APRIL لأجسام مضادة لـ APRIL. تم تقييم قابلية أجسام مضادة لـ APRIL لإعاقة ربط كلاً من APRIL البشري (الشكل 21أ) والفأري (الشكل 21ب) APRIL بـ BCMA بواسطة ELISA. تم عرض أنشطة الإعاقة الخاصة للأجسام المضادة النموذجية (3833، 4540، 3530، 3631، و3732) باستخدام ارتباط أنواع APRIL متداخلة محددة سابقاً (فأرية وبشرية).

الشكل 22 يصور متغيرات موجهة للموقع من APRIL بشري المستخدمة لتخطيط القمة اللاصقة. يتم تصوير APRIL على هيئة ترايمير. يتم تصوير قمة لاصقة نمطية تحتوي على موقع ارتباط مستقبل عالي الألفة CRD2 في رمادي داكن. تمت ملاحظة مواقع تغيرات حمض أميني باستخدام العدد السابق من الحمض الأميني من النوع البري والتطفير التالي (على سبيل المثال، R233G تمثل تطفير أرجينين عند الموقع 233 إلى جليسين).

الأشكال 23أ-23ب تصور تخطيط قمة لاصقة من الجسم المضاد 4035 (الشكل 23أ) (تم إجراء المقارنة بالجسم المضاد المرجعي 1313؛ انظر الشكل 23ب). تم تقييم ارتباط الجسم المضاد بمتغيرات بشرية وفأرية بواسطة ELISA. تم التقاط APRIL بعلامة FLAG من وسائط زراعة الخلية باستخدام جسم مضاد لـ FLAG. تم تصوير متغيرات APRIL بشري على هيئة قضبان مفتوحة؛ تم تصوير متغيرات APRIL فأري على هيئة قضبان مصمتة.

الأشكال 24أ-24ب تصور تخطيط قمة لاصقة من الجسم المضاد 2419 (الشكل 24أ) (تم إجراء المقارنة بالجسم المضاد المرجعي 1313؛ انظر الشكل 24ب). تم تقييم ارتباط الجسم المضاد بمتغيرات بشرية وفأرية بواسطة ELISA. تم تصوير متغيرات APRIL بشري على هيئة قضبان مفتوحة؛ تم تصوير متغيرات APRIL فأري على هيئة قضبان مصمتة.

الأشكال 25أ-25ب تصور تخطيط قمة لاصقة من الجسم المضاد 3833 (الشكل 25أ) (تم إجراء المقارنة بالجسم المضاد المرجعي 1313؛ انظر الشكل 25ب). تم تقييم ارتباط الجسم المضاد بمتغيرات بشرية وفأرية بواسطة ELISA. تم التقاط APRIL بعلامة FLAG من وسائط زراعة الخلية باستخدام جسم مضاد لـ FLAG. تم تصوير متغيرات APRIL بشري على هيئة قضبان مفتوحة؛ تم تصوير متغيرات APRIL فأري على هيئة قضبان مصمتة.

الشكل 26 يصور تخطيط قمة لاصقة متباينة من أجسام مضادة لـ APRIL عن طريق إحداث طفرة موجهة لموقع. تم تنفيذ تمييز أولي من موقع ارتباط APRIL بشري بواسطة إحداث طفرة موجهة لموقع لمواقع الحمض الأميني المختارة داخل APRIL يلي ذلك تقييم ارتباط الجسم المضاد بتلك الاختلافات بواسطة ELISA. تم عرض بيانات نموذجية لثلاث أجسام مضادة لـ APRIL 4035 (دوائر مصمتة)، 2419 (مربعات مصمتة)، و1313 (مثلثات مفتوحة) للأغراض التوضيحية.

الأشكال 27أ-27ب تصور ربط الأجسام المضادة النموذجية لـ APRIL لـ APRIL بشري. تشتمل الأجسام المضادة على متغيرات متوافقة مع البشر من الأجسام المضادة الفأرية 4035 (الشكل 27أ) و2419 (الشكل 27ب). تم قياس الربط النسبي لأجسام مضادة نموذجية لـ APRIL بواسطة ELISA غير مباشرة. يتم إجراء مقارنة أجسام مضادة متوافقة مع البشر لـ APRIL للأجسام المضادة الفأرية الأصلية (غير متوافقة مع البشر) لأغراض المقارنة. تم تلخيص قيم EC50 المستقرأة في الشكل 29أ.

الأشكال 28أ-28ب تصور متغير الربط المتوافق مع البشر لجسم مضاد تفاعلي متداخل فأري – بشري 4540-063 لكاً من APRIL بشري (الشكل 28أ) و APRIL فأري (الشكل 28ب). تم قياس الربط النسبي لجسم مضاد لـ APRIL نموذجي بواسطة ELISA غير مباشرة. تم إجراء

مقارنة جسم مضاد أصلي (غير متوافق مع البشر) لأغراض المقارنة. تم تلخيص قيم EC50 المستقرأة في الشكل 29ب.

الأشكال 29أ-29ب تصور ألفة الارتباط النسبي لأجسام مضادة نموذجية لـ APRIL. تم اشتقاق (قيم EC50) من ELISA غير مباشرة (ملخصة في الأشكال 27أ-27ب والأشكال 28أ-28ب). يعرض الشكل 29أ ألفة الارتباطات النسبية لأجسام مضادة نموذجية، متوافقة مع البشر لـ APRIL أساسها 2419 و4035. الشكل 29ب يعرض ألفة الارتباطات النسبية للجسم المضاد التفاعلي المتداخل 4540 ومتغيره المتوافق مع البشر 4540-063. تم تضمين بيانات الارتباط لكلاً من APRIL بشري وفأري.

الأشكال 29ج-29د تصور ألفة ارتباط الجسم المضاد 2419-1406 و4035-062 بـ APRIL بشري ثلاثي بواسطة ELISA. تم تثبيت الترايمير بواسطة اندماج طرف N بـ APRIL باستخدام نطاق ببتيد رابط أيزوليوسين (GCN4). يتم عرض ربط APRIL بـ TACI بشري -Fc لأغراض المقارنة.

تم تلخيص قيم EC50 المشتقة من منحنيات الارتباط المصورة في الشكل 29ج في الشكل 29د.

الأشكال 30أ-30ب تصور تثبيط جسم مضاد لارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF TACI وBCMA بواسطة متغيرات IgG2κ متوافقة مع البشر للجسم المضاد الأصلي، المشتق من الفئران 2419. تعتمد التجربة على إعاقة مستقبل ELISA باستخدام APRIL بشري معاود الارتباط الجيني (R&D Systems) وأي من TACI بشري -Fc (الشكل 30أ) أو BCMA-Fc (الشكل 30ب). يتم تضمين الجسم المضاد الأصلي، الخيمري 2419 (VH-VL) فأري مطعم على مناطق ثابت IgG1κ البشري) لأغراض المقارنة مثل جسم مضاد لـ APRIL بشري خيمري 4035. تم تحليل التثبيط بواسطة انحدار غير خطي باستخدام رسم منحنى ذو أربع متغيرات يليه معادلة لـ 100% من النشاط (عينة مقارنة بدون جسم مضاد). تم تلخيص قيم IC50 في الشكل 33.

الأشكال 31أ-31ب تصور تثبيط ارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF TACI (الشكل 31أ) وBCMA (الشكل 31ب) بواسطة متغيرات إضافية متوافقة مع البشر من 2419 (IgG2κ) 2419-0205 و2419-1406 ومتغير متوافق مع البشر (4035-062) من جسم مضاد

أصلي 4035. يكون 4035-062 المتوافق مع البشر من النوع الفرعي IgG1κ. تم تضمين أنواع خيمرية، غير متوافقة مع البشر من أجسام مضادة مشتقة من الفئران 4035 و2419، و1313 لأغراض المقارنة. تكون mAb1313 عبارة عن جسم مضاد لـ APRIL مقارن. تم استخدام TACI-Fc وBCMA-Fc. تم تلخيص قيم IC50 في الشكل 33.

الأشكال 32أ-32ب تصور تثبيط الجسم المضاد لارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF TACI (الشكل 32أ) وBCMA (الشكل 32ب) بواسطة متغيرات متوافقة مع البشر من الجسم المضاد المعادل المتداخل APRIL الفأري/ البشري 4540. يكون الجسم المضاد المتوافق مع البشر 4540 من النوع الفرعي IgG1κ. يتم تضمين نوع أصلي 4540 (خيمري غير متوافق مع البشر) ومتوافق مع البشر 4035-062 (الأشكال 30أ-30ب) لأغراض المقارنة. تم تحليل التثبيط بواسطة انحدار غير خطي باستخدام رسم منحنى ذو أربع متغيرات كما هو موصوف للأشكال 29أ-29ب والأشكال 30أ-30ب. تم تلخيص قيم IC50 أيضاً في الشكل 33.

الشكل 33 يصور قيم IC50 لتثبيط جسم مضاد لارتباط مستقبل APRIL. تعتمد قيد IC50 على تحليل بانحدار غير خطي للبيانات من الأشكال 30أ-32ب. تم معادلة البيانات أيضاً (نشاط نسبي) للجسم المضاد الأصلي، المشتق من الفئران 2419.

الأشكال 34أ-34ب تصور تثبيط الجسم المضاد لإشارة مستقبل ناتج عن APRIL. تم تقييم تثبيط إشارة NFκB داخل الخلية ناتجة عن مستقبل APRIL باستخدام سلالة خلية مراسل HEK 293 NFκB بعد الإصابة العابرة لأي من مستقبلات عائلة TNF بشرية بطول كامل TACI أو نواقل التعبير الوراثي BCMA cDNA. تمت معادلة البيانات لعينة مقارنة بدون جسم مضاد (100%). الشكل 34أ يعرض تثبيط إشارة NFκB ناتجة عن TACI. الشكل 34ب يعرض تثبيط إشارة NFκB ناتجة عن BCMA.

الشكل 35 يصور قيم IC50 التقريبية لتثبيط جسم مضاد لإشارة مستقبل ناتج عن APRIL. تم استنتاج البيانات من الأشكال 34أ-34ب بناءً على تحليل انحدار غير خطي باستخدام انحناء متغير، رسم من ثلاث متغيرات لتركيز الجسم المضاد مقابل الاستجابة. توضح عينة مقارنة جسم مضاد سالبة (بدون ارتباط APRIL) عدم وجود نشاط في هذه التجربة (لم يتم عرض البيانات).

الشكل 36 يصور تحليل تفاعلية ارتباط جسم مضاد APRIL للأعضاء الأخرى بعائلة TNFSF13 بالسيتوكينات. تم استخدام لوح اختيار لسيتوكينات متعلقة بـ TNFSF معاود الارتباط الديني (Adipogen) لاختبار التفاعلية المتداخلة للجسم المضاد كما تم قياسه بواسطة ELISA. تتضمن اللوحة APRIL بشري (هدف محدد) وBAFF ذو علاقة هيكلية. تم تضمين الأجسام المضادة النموذجية للأغراض التوضيحية. كما هو متوقع، تم كشف الربط الأجسام المضادة القوي لـ APRIL بـ APRIL بشري. لم يتم كشف التفاعلية المتداخلة لـ BAFF والأعضاء الأخرى بخلاف الهدف (APRIL بشري)، مع ذلك، بصفة عامة إلى حدٍ كبير فوق القيم المرجعية للتجربة (مقاسة هنا باستخدام BSA فقط ومادة تخفيف تجربة، عينات مقارنة 1× PBS). تم استخدام الجسم المضاد 4338، الجسم المضاد التفاعلي المتداخل BAFF المعرف سابقاً، كعينة مقارنة موجبة (تفاعلية لـ BAFF). تم تضمين جسم مضاد مقارن، mAb1313، أيضاً.

الأشكال 37أ-37ج تصور التفاعلية المتداخلة الدنيا للبروتين لـ mAb 2419-1406 و mAb 4035-062 في مجموعة ممتدة من ما يزيد من 4500 بروتين بغشاء بشري معبر عنها بشكل غير متجانس في تجربة بأساس HEK293 والفحص التأكيدي/ الثانوي. تم عرض مثال على تصميم مصفوفة التعبير الوراثي عن البروتين في الشكل 37أ. الأشكال 37ب-37ج تصور الفحص التأكيدي/ الثانوي لـ 12 بروتين. تم عرض مستويات التعبير الوراثي عن مجموعة الفحص الثانوي لـ 12 بروتين بغشاء بشري في 293 خلية بناءً على GFP في اللوحات على يسار الأشكال 37ب-37ج. تم عرض ارتباط الجسم المضاد بنفس المجموعة في اللوحات على يمين الأشكال 37ب-37ج.

الشكل 38أ يصور التداخل الجزيئي لارتباط mAb 2419 المضاد لـ APRIL بـ APRIL بناءً على بيانات مخطط بلوري مشترك بأشعة C بتحلل منخفض من APRIL بشري (أحماض أمينية 115-250) ومنطقة Fab بالفئران 2419. تم حل البنية بواسطة الاستبدال الجزيئي باستخدام APRIL فأري موصوف في قاعدة بيانات بنية البروتين. تمت الإشارة إلى 2419 قمة لاصقة داخل APRIL بواسطة السهم. تمت الإشارة إلى سلاسل ثقيلة وخفيفة متغيرة من mAb 2419 أيضاً. يتم تصوير بنية APRIL على هيئة ترايمير.

الشكل 38ب يصور الوحدات البنائية داخل APRIL التي تشتمل على مجموعة فرعية من 2419 قمة لاصقة. يوضح ذلك التصوير البنائي لـ 2419 قمة لاصقة أيضاً حقيقة أن 2419 ترتبط بقمة لاصقة غير خطية، رباعية تمدد مونومرين مختلفين من APRIL داخل معقد ثلاثي أكبر مصورة هنا بمونومر A ومونومر B. تمت الإشارة إلى قمة لاصقة على مونومر A وقمة لاصقة على مونومر B. تتداخل 2419 قمة لاصقة إلى حدٍ كبير مع موقع ارتباط المستقبل عالي الألفة (CRD2) وموقع ارتباط مستقبل منخفض الألفة (CRD1) الضروري لإشارة مستقبل ناتج عن APRIL. تم عرض والإشارة إلى موقع ارتباط مستقبل CRD2 وموقع ارتباط مستقبل CRD1.

الأشكال 39أ-39ب تصور استقرار الأجسام المضادة 2419-1406 mAb و4035- mAb 062 كما تم قياسه باستخدام تجربة فحص التفلور Sypro-Orange®. تم إدراج درجات حرارة الانصهار الحراري (قيم Tm) لكلاً من 2419-1406 و4035-062 في الشكل 39ب.

الأشكال 40أ-40ب تصور سمات PK لـ 2419-1406 mAb و4035-062 mAb في سلالة فأرية معدلة وراثياً FcRn متوافقة مع البشر tg32. تم إعطاء فئران Tg32 جرعة واحدة من 5 مجم/ كجم من 2419-1406 mAb أو 4035-062 mAb بواسطة الحقن في الوريد. تم تحديد مستويات الجسم المضاد في الأمصال بواسطة ELISA النقاء الزمنية التالية المستنتجة لمدة 20 يوم. تم إدراج قيم PK في الشكل 40ب.

الشكل 41 يصور انخفاض مستويات IgA بمصل أساسي في فئران معالجة باستخدام mAb 4540 و3833 mAb. تم إعطاء فئران C57/BL6 بعمر 11 أسبوع جرعة شبه مزمنة (1× أسبوعياً بواسطة الحقن داخل الغشاء البريتوني) باستخدام 20 مجم/ كجم من 4540 mAb أو جسم مضاد مقارن من نوع إسوي لمدة سبعة أسابيع. تم تحديد مقدار مستويات المصل الأساسية لإجمايل IgA بواسطة ELISA. تم رسم مستويات IgA المتوسطة؛ N=5 فئران لكل مجموعة.

الوصف التفصيلي:

يتم في هذه الطلب الكشف عن جزيئات الجسم المضاد حيث ترتبط بـ APRIL، على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما، بألفة عالية ونوعية. على نحو مميز، يكون لعدد من جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب قابلية محسنة لخفض (على سبيل المثال، تثبيط،

إعاقة، أو معادلة) واحد أو أكثر من الأنشطة الحيوية لـ APRIL. تم تقديم جزيئات الحمض النووي تشفر جزيئات الجسم المضاد، نواقل تعبير وراثي، خلايا مضيف، تركيبات (على سبيل المثال، تركيبات صيدلانية)، أطقم، وطرق لتحضير جزيئات الجسم المضاد، أيضاً. يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد وتركيبات صيدلانية تم الكشف عنها في هذه الطلب (منفردة أو في توليفة مع عوامل أخرى أو طرق علاجية) لعلاج، الوقاية من و/ أو تشخيص الاضطرابات والحالات المرضية، على سبيل المثال، اضطرابات وحالات مرضية مرتبطة بـ APRIL، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA.

التعريفات:

على النحو المستخدم في هذه الطلب، تشير أدوات التعريف "a" و"an" إلى واحد أو إلى أكثر من واحد (على سبيل المثال، إلى واحد على الأقل) من المقصد النحوي للأداة.

يتم استخدام التعبير "أو" في هذه الطلب للإشارة إلى، ويتم استخدامه بالتبادل مع، التعبير "و/ أو"، ما لم يشير السياق بوضوح إلى خلاف ذلك.

يجب أن يشير "حوالي" و"تقريباً" بصفة عامة إلى درجة مقبولة من الخطأ للكمية المقاسة نظراً لطبيعة أو دقة القياسات. تكون درجات الخطأ النموذجية ضمن 20 بالمائة (%)، نمطياً، ضمن 10%، ونمطياً أكثر، ضمن 5% من قيمة معطاة أو نطاق من القيم.

تشتمل التركيبات والطرق التي تم الكشف عنها في هذه الطلب على بولي ببتيدات وأحماض نووية لها المتواليات المحددة، أو المتواليات المتطابقة إلى حدٍ كبير أو المشابهة لها، على سبيل المثال، متواليات على الأقل 85%، 90%، 95% تطابق أو أعلى للمتوالية المحددة.

في سياق متوالية حمض أميني، يتم استخدام التعبير "متطابقة إلى حدٍ كبير" في هذه الطلب للإشارة إلى حمض أميني أول يحتوي على عدد كافي أو أدنى عدد من وحدات حمض أميني بنائية تكون i) مطابقة لـ، أو ii) استبدالات محفوظة لوحدات حمض أميني بنائية متحاذية في متوالية حمض أميني ثانية بحيث متوالية الحمض الأميني الأولى والثانية يمكن أن يكون لها نطاق بنائي مشترك و/ أو نشاط وظيفي مشترك. على سبيل المثال، متواليات الحمض الأميني التي تحتوي على نطاق بنائي مشترك بها على الأقل حوالي 85%، 90%، 91%، 92%، 93%،

94%، 95%، 96%، 97%، 98% أو 99% تطابق لمتوالية مرجعية، على سبيل المثال، متوالية مقدمة في هذه الطلب.

في سياق متوالية النيوكليوتيد، يتم استخدام التعبير "متطابقة إلى حدٍ كبير" في هذه الطلب للإشارة إلى متوالية حمض نووي أولى تحتوي على عدد كافي أو أدنى عدد من نيوكليوتيدات تكون متطابقة للنيوكليوتيدات المتحاذية في متوالية حمض نووي ثانية بحيث تشفر متواليات النيوكليوتيد الأولى والثانية بولي ببتيد له نشاط وظيفي مشترك، أو تشفر نطاق بولي ببتيد بنائي مشترك أو نشاط بولي ببتيد وظيفي مشترك. على سبيل المثال، تكون متواليات النيوكليوتيد بها على الأقل حوالي 85%، 90%، 91%، 92%، 93%، 94%، 95%، 96%، 97%، 98% أو 99% تطابق لمتوالية مرجعية، على سبيل المثال، عبارة عن متوالية مقدمة في هذه الطلب.

يشير التعبير "متغير وظيفي" إلى بولي ببتيدات يكون لها تطابق إلى حدٍ كبير لمتوالية الحمض الأميني للمتوالية طبيعية الظهور، أو تكون مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد مطابقة إلى حدٍ كبير، وتكون قابلة ليكون لها واحد أو أكثر من أنشطة المتوالية طبيعية الظهور.

تم تنفيذ احتسابات التجانس أو تطابق المتوالية بين المتواليات (يتم استخدام التعبيرات بالتبادل في هذه الطلب) كما يلي.

حتى يتم تحديد النسبة المئوية لتطابق متواليتي الحمض الأميني، أو متواليتي الحمض النووي، تمت محاذات المتواليات لأغراض المقارنة المثالية (على سبيل المثال، تم إدخال فجوات في واحدة أو كلاً من متوالية الحمض الأميني أو الحمض النووي الأولى والثانية للمحاذاة المثالية ويمكن إزالة المتواليات غير المتجانسة لأغراض المقارنة). في نموذج نمطي، يكون طول متوالية مرجعية متحاذية لأغراض المقارنة على الأقل 30%، على سبيل المثال، على الأقل 40%، 50%، 60%، على سبيل المثال، على الأقل 70%، 80%، 90%، 100% من طول المتوالية المرجعية. ثم تمت مقارنة وحدات الحمض الأميني البنائية أو النيوكليوتيدات عند مواقع الحمض الأميني المقابلة أو مواقع النيوكليوتيد. عند شغ لموقع في المتوالية الأولى بواسطة نفس وحدة الحمض الأميني البنائية أو النيوكليوتيد مثل الموقع المقابل في المتوالية الثانية، فإن الجزيء يتطابق عند ذلك الموقع.

تكون النسبة المئوية للتطابق بين المتواليتين عبارة عن دالة من عدد المواقع المتطابقة المشاركة بواسطة المتواليات، مع الأخذ في الحسبان عدد الفجوات، وطول كل فجوة، التي يجب إدخالها للمحاذاة المثالية للمتواليتين.

يمكن تحقيق المتواليات المقارنة وتحديد التطابق المئوي بين المتواليتين باستخدام خوارزم رياضي. في بعض النماذج، يتم تحديد النسبة المئوية للتطابق بين متواليتي الحمض الأميني باستخدام خوارزم Needleman و Wunsch (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)) الذي تم تضمينه في برنامج GAP في حزمة برنامج GCG (متاحة على www.gcg.com)، باستخدام أي من مصفوفة Blossum 62 أو مصفوفة PAM250، وترجيح فجوة 16، 14، 12، 10، 8، 6، أو 4 وترجيح طول 1، 2، 3، 4، 5، أو 6. في نماذج معينة، يتم تحديد النسبة المئوية للتطابق بين متواليتي النيوكليوتيد باستخدام برنامج GAP في حزمة برنامج GCG (متاحة على www.gcg.com)، باستخدام مصفوفة NWSgapdna.CMP وترجيح فجوة 40، 50، 60، 70، أو 80 وترجيح طول 1، 2، 3، 4، 5، أو 6. تكون إحدى المجموعات المناسبة من المتغيرات (والتي يجب استخدامها ما لم يحدد خلاف ذلك) هي مصفوفة درجات Blossum 62 باستخدام جزاء فجوة 12، جزاء فجوة ممتدة 4، وجزاء فجوة تحويل إطار 5.

يمكن تحديد النسبة المئوية للتطابق بين متواليتين حمض أميني أو نيوكليوتيد باستخدام خوارزم E. Meyers و W. Miller (CABIOS, 4:11-17 (1989)) حيث تم تضمينه في برنامج ALIGN (الإصدار 2.0)، باستخدام جدور وحدات بنائية للترجيح PAM120، جزاء طول فجوة 12 وجزاء فجوة 4.

يمكن استخدام متواليات الحمض النووي والبروتين الموصوفة هنا على هيئة "متوالية استعلام" لتنفيذ بحث ضد قواعد بيانات عامة، على سبيل المثال، لتعريف أعضاء العائلة الأخرى أو المتواليات ذات الصلة. يمكن تنفيذ تلك الأبحاث باستخدام برامج NBLAST و XBLAST (الإصدار 2.0) من Altschul, et al. J. Mol. Biol. 215:403-10 (1990). يمكن تنفيذ أبحاث نيوكليوتيد BLAST باستخدام برنامج NBLAST، الدرجة = 100، طول كلمة = 12 للحصول على تجانس متواليات النيوكليوتيد لحمض نووي كما هو موصوف في هذه الطلب. يمكن تنفيذ أبحاث البروتين BLAST باستخدام البرنامج XBLAST، الدرجة = 50، طول كلمة = 3 للحصول على تجانس

متواليات الحمض الأميني لجزيئات البروتين الموصوفة هنا. للحصول على تحاذي الفجوات لأغراض المقارنة، يمكن استخدام Gapped BLAST كما هو وصوف في Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1997). عند استخدام BLAST وبرامج BLAST ذات فجوة، يمكن استخدام المتغيرات الافتراضية للبرامج الخاصة (على سبيل المثال، XBLAST و NBLAST). انظر www.ncbi.nlm.nih.gov.

على النحو المستخدم في هذه الطلب، يصف التعبير "تهجينات بدرجة شدة منخفضة، شدة متوسطة، شدة عالية، أو ظروف شدة عالية جداً" ظروف للتهجين والغسل. يمكن الحصول على توجيه لتنفيذ تفاعلات التهجين في Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6، التي تم تضمينها كمرجع. تم وصف الطرق المائية وغير المائية في ذلك المرجع ويمكن استخدام أي منها. تكون ظروف التهجين الخاصة المشار إليها في هذه الطلب هي كما يلي: 1) ظروف تهجين بشدة منخفضة في 6× كلوريد صوديوم/ سيترات صوديوم (SSC) عند حوالي 45 درجة مئوية، يلي ذلك مرتي غسل في 0.2× SSC، 0.1% SDS على الأقل عند 50 درجة مئوية (يمكن زيادة درجة حرارة الغسلتين إلى 55 درجة مئوية لظروف الشدة المنخفضة)؛ 2) ظروف تهجين بشدة متوسطة في 6× SSC عند حوالي 45 درجة مئوية، يلي ذلك واحدة أو أكثر من غسلة في 0.2 × SSC، 0.1% SDS عند 60 درجة مئوية؛ 3) ظروف تهجين بشدة عالية في 6× SSC عند حوالي 45 درجة مئوية، يلي ذلك واحدة أو أكثر من غسلة في 0.2 × SSC، 0.1% SDS عند 65 درجة مئوية؛ وبشكل مفضل 4) ظروف تهجين بشدة عالية جداً هي 0.5 مولار فوسفات صوديوم، 7% SDS عند 65 درجة مئوية، يلي ذلك واحدة أو أكثر من غسلة عند 0.2 × SSC، 1% SDS عند 65 درجة مئوية. تكون ظروف الشدة العالية جداً 4) هي ظروف مناسبة وهي التي يجب استخدامها ما لم يحدد خلاف ذلك.

يكون من المفهوم أن الجزيئات الموصوفة هنا يمكن أن يكون بها استبدالات حمض أميني إضافية حافظة أو غير أساسية، حيث لا يكون لها تأثير كبير على وظائفها.

يقصد بالتعبير "حمض أميني" تضمين كل الجزيئات، سواء طبيعية أو مخلقة، حيث تتضمن كلاً من مجموعة الأمينو الوظيفية ومجموعة الحمض الوظيفية وقابلة للتضمين في بوليمر من

الأحماض الأمينية طبيعية التكون. تشتمل الأحماض الأمينية النموذجية على أحماض أمينية طبيعية التكوين؛ نظائر، مشتقات ومتجانسات منها؛ نظائر حمض أميني بها سلاسل جانبية متغيرة؛ وكل الأيزومرات الفراغية من أي مما سبق. على النحو المستخدم في هذه الطلب يشتمل التعبير "حمض أميني" على كلاً من الأيزومر الضوئي D أو L ومحاكيات الببتيد.

يكون "استبدال حمض أميني محفوظ" هو استبدال حيث به يتم استبدال وحدة حمض أميني بنائية بوحدة حمض أميني بنائية بها سلسلة جانبية مشابهة. تم تعريف عائلات وحدات الحمض الأميني البنائية التي بها سلاسل جانبية مشابهة في المجال. تشتمل تلك العائلات على أحماض أمينية ذات سلسلة جانبية قاعدية (على سبيل المثال، ليسين، أرجينين، هيستيدين)، سلاسل جانبية حمضية (على سبيل المثال، حمض أسبارتيك، حمض جلوتاميك)، سلاسل جانبية قطبية غير متغيرة (على سبيل المثال، جليسين، أسباراجين، جلوتامين، سيرين، ثيريونين، تيروسين، سيستين)، سلاسل حمض غير قطبية (على سبيل المثال، ألانين، ڤالين، ليوسين، أيزو ليوسين، برولين، فينيل ألانين، ميثيونين، تريبتوفان)، سلاسل جانبية بتفريع بيتا (على سبيل المثال، ثريونين، ڤالين، أيزو ليوسين) وسلاسل جانبية عطرية (على سبيل المثال، تيروسين، فينيل ألانين، تريبتوفان، هيستيدين).

يتم استخدام التعبيرات "بولي ببتيد"، "ببتيد" و"بروتين" (إذا كانت سلسلة أحادية) بالتبادل في هذه الطلب للإشارة إلى بوليمرات من أحماض أمينية بأي طول. يمكن أن يكون البوليمر خطي أو متفرع، يمكن أن يشتمل على أحماض أمينية معدلة، ويمكن أن تكون مقتطعة بواسطة أحماض غير أمينية. تشتمل التعبيرات أيضاً على بوليمر حمض أميني يتم تعديله؛ على سبيل المثال، تكوين رابطة داي كبريتيد، إدخال جليكوسيل، إدخال الدهن، إدخال الأسيتيل، إدخال الفوسفوريل، أو أي معالجة أخرى، مثل الترافق مع مكون ترميز. يمكن فصل البولي ببتيد عن مصادر طبيعية، يمكن إنتاجه بواسطة تقنيات معاود الارتباط الجيني من مضيف حقيقي النواة أو بدائي النواة، أو يمكن أن يكون عبارة عن منتج من إجراءات تخليقية.

يتم استخدام التعبيرات "حمض نووي"، "متوالية حمض نووي"، "متوالية النيوكليوتيد" أو متوالية بولي نيوكليوتيد"، و"بولي نيوكليوتيد" بالتبادل. وتشير إلى صورة بوليمرية من النيوكليوتيدات بأي طول، إما ديوكسي ريبونيوكليوتيدات أو ريبونيوكليوتيدات، أو نظائرها. يمكن أن يكون البولي نيوكليوتيد إما أحادي الجديلة أو مزدوج الجديلة، وإذا كان أحادي الجديلة فيمكن أن يكون عبارة عن جديلة

التشفير أو جديلة غير مشفرة (مضادة لاتجاه النسخ). يمكن أن يشتمل بولي نيوكليوتيد على نيوكليوتيدات معدلة، مثل نيوكليوتيدات ميثيلية ونظائر نيوكليوتيد. يمكن قطع متوالية النيوكليوتيدات بواسطة مكونات غير نيوكليوتيد. يمكن أن يكون البولي نيوكليوتيد معدل مرة أخرى بعد البلمرة، مثل عن طريق الترافق مع مكون ترميز. يمكن أن يكون الحمض النووي عبارة عن بولي نيوكليوتيد معاود الارتباط الجيني، أو بولي نيوكليوتيد من أصل جينومي، cDNA، شبه مخلقة، أو مخلق حيث إما لا يظهر في الطبيعة أو يكون مرتبط ببولي نيوكليوتيد آخر في تجهيز غير طبيعي.

يشير التعبير "مفصولة"، على النحو المستخدم في هذه الطلب، إلى مادة يتم إزالتها من بيئتها الأصلية أو الفطرية (على سبيل المثال، البيئة الطبيعية إن كانت طبيعية التكوين). على سبيل المثال، لا يتم فصل بولي نيوكليوتيد طبيعي التكوين أو بولي ببتيد موجود في حيوان حي، ولكن يتم فصل نفس البولي نيوكليوتيد أو بولي ببتيد، مفصول بواسطة تداخل بشري من بعض أو كل المواد الموجودة بشكل مشترك في النظام الطبيعي. يمكن أن تكون تلك البولي نيوكليوتيدات عبارة عن جزء من ناقل و/ أو تلك البولي نيوكليوتيدات أو البولي ببتيدات يمكن أن تكون عبارة عن جزء من تركيبة، وتبقى مفصولة في ذلك الناقل أو لا تكون التركيبة جزء من البيئة التي تم اكتشافها بها في الطبيعة.

على النحو المستخدم في هذه الطلب، يشير التعبير "علاج"، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، إلى أن خاضع (على سبيل المثال، إنسان) به اضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، و/ أو يواجه عرض من اضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، سوف، في أحد النماذج، يعاني أقل من عرض شديد و/ أو يتعافى أسرع عند إعطاء جزيء جسم مضاد عما إذا لم يتم إعطاؤه جزيء الجسم المضاد. في أحد النماذج، عند علاج اعتلال الكلية IgA، سوف تظهر خزعة كلوية تخلص من IgA منخفض أو لا يحدث، على سبيل المثال، في صورة معقدات مناعية في المسراق الكبيبي للكلى، بعد المعالجة الفعّالة لاعتلال الكلية IgA. على سبيل المثال، سوف تكتشف تجربة تشخيصية باستخدام التفلور المناعي أو المجهر الإلكتروني تخلصات من IgA أقل أو لا تحدث في عينة حيوية من خاضع بعد إعطاء جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب للمعالجة الفعّالة لاعتلال الكلية IgA. يمكن استخدام التجارب الأخرى، اختبارات البول، اختبارات الدم، اختبارات التخلص من اليوثالامات، أو تصوير الكلى (على سبيل المثال، موجات فوق

الصوتية، أشعة X، أو تنظير المثانة)، أيضاً لمراقبة المعالجة في مريض، أو لكشف وجود، على سبيل المثال، وجود منخفض (أو غاب)، عرض لاعتلال الكلية IgA، بعد معالجة اعتلال الكلية IgA في الخضع. يمكن أن تقوم المعالجة، على سبيل المثال، جزئياً أو كلياً، تخفيف، تسكين، تهدئة، تثبيط، أو خفض شدة، و/ أو خفض حدوث، واختيارياً، تأخير بداية، واحدة أو أكثر من مظاهر التأثيرات أو الأعراض، السمات، و/ أو أسباب الاضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، تكون المعالجة لخاضع لم يظهر علامات معينة لاضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، و/ أو خاضع أظهر علامات مبكرة فقط لاضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية. في أحد النماذج، تكون المعالجة لخاضع أظهر واحدة أو أكثر من العلامات المحققة لاضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، تكون المعالجة لخاضع تم تشخيصه بأنه يعاني من اضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA.

على النحو المستخدم في هذه الطلب، يشير التعبير "وقاية من"، اضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، إلى أن الخاضع (على سبيل المثال، إنسان) يكون أقل احتمالاً للإصابة بالاضطراب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، إذا استقبل الخاضع جزيء الجسم المضاد.

تم وصف سمات مختلفة للتركيبات والطرق في هذه الطلب بتفصيل أكثر أدناه. تم تقديم تعريفات إضافية في جميع أنحاء الوصف.

APRIL

يكون APRIL (مركب ترابطي لحث التكاثر)، معروف أيضاً بـ CD256، مركب ترابطي للتعبير عن خلايا الدم البيضاء متعلق بـ TNF وAPOL 2 (TALL-2)، أو مركب ترابطي للموت متعلق بـ TNF 1 (TRDL-1)، عبارة عن سيتوكين من عائلة TNF مشفر بواسطة عضو من فصلة جين ترابطي لعامل نخر الورم 13 (TNFSF13) (معروف أيضاً بـ APRIL، TALL2، أو ZTNF2). يلعب APRIL دوراً في عدد من العمليات الحيوية مثل نقل الإشارة، تنظيم تكاثر الخلية، وتحويل فئة IgA (Hahne et al. (1998) J. Exp. Med. 188:1185-1190 (1998); Castigli et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 101:3903-3908 (2004)).

يكون APRIL متعلق وظيفياً وبنائياً بـ BAFF (B Cell Activating Factor F13B) معروف أيضاً بـ BLyS (محفز الخلايا الليمفاوية B). يشارك كلا السيتوكينين في تنظيم السمات الأساسية للوظائف المناعية السليمة والتكيفية. يربط كلاً من APRIL وBAFF مستقبلات الخلايا الليمفاوية TACI (منشط عبر الغشاء ومنشط CAML) وBCMA (مستضد تطفير خلية B). يتضح أن APRIL وBAFF تتداخل بشكل غير المتجانس سوياً من خلال تداخلات بروتين-بروتين. بالرغم من أن كلاً من APRIL وBAFF تشارك التداخل الحيوي الكيميائي (ربط مستقبل)، مناعي وحتى هيكلي (على سبيل المثال، حيث يتعلق بالتشكيل التوبوغرافي ثلاثي الأبعاد لنطاقات ربط مستقبلها الخاص)، يكون السيتوكينين، مع ذلك، منفصلين بنائياً ووظيفياً. يرتبط APRIL بكبريتات هيبارين ذات صلة حيوية (موجودة في مصفوفات الخلايا خارج الخلية مثل بروتيوجليكانات كبريتات هيبارين)؛ لا يقوم BAFF بهذا. يلعب ذلك التداخل وظيفة حيوية أساسية بالنسبة لتعزيز الحالة التحويل إلى أوليجومير لـ APRIL بالتزامن مع تداخله الموضعي مع TACI، حيث يتطلب بالمثل HSPGS للنشاط الكامل. على نقيض BAFF الذي يعمل على هيئة منشط قوي لخلايا B بما في ذلك كلاً من التكاثر والتمايز، يمكن أن يظهر APRIL وظيفة أكثر تحديداً بالنسبة لتعديل النمط الظاهري لخلية B، على سبيل المثال، حيث يتعلق بإنتاج IgA والتمايز/ البقاء لخلايا بلازما IgA الموجبة. وعليه، من المتوقع أن التدمير المستهدف في إشارة مستقبل APRIL يكون له تأثيرات أقل اضطراباً على توازن الخلية B والوظيفة المناعية الكلية بالمقارنة بالعلاجات ذات الصلة المناعية التي تستهدف BAFF (على سبيل المثال، بيليموماب) أو علاجات مضادة لـ CD20 (على سبيل المثال، ريتوكسيماب) حيث تستهدف بشكل كبير خلايا B المتقدمة والمبكرة. تم توضيح APRIL أيضاً أنه معبر عنه عند مستويات عالية على الخلايا ذات الصلة النخاعية الأخرى وأنسجة لمفاوية، بالإضافة إلى سرطانات الدم (على سبيل المثال، ورم نخاعي، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL)) وأورام صلبة (على سبيل المثال، القولون، الغدة الدرقية، والثدي).

تم وصف متواليات الحمض الأميني والنيوكليوتيد النموذجية من APRIL بشري، على سبيل المثال، في Hahne et al. J. Exp. Med. 188:1185-1190 (1998)؛ Shu et al. J. Leukoc. Biol. 65:680-683 (1999)؛ Kelly et al. Cancer Res. 60:1021-1027(2000)؛ و Pradet-Balade et al. EMBO J. 21:5711-5720 (2002).

يتم تقديم متوالية الحمض الأميني من APRIL بشري (الصورة الإسوية ألفا، يشار لها أيضاً بالمتوالية "الأساسية" (المتوالية ذات رقم هوية: 85)) كما يلي.

>huAPRIL

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALL
TQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENG
ERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGR
GLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFR
CIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLG
FVKL

توجد صور إسوية متعددة من APRIL بشري منتجة عن طريق الربط المتناوب.

يكون للصورة الإسوية بيتا متوالية الحمض الأميني التالية (المتوالية ذات رقم هوية: 86):

>sp|O75888-2|TNF13_HUMAN Isoform Beta of Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALL
TQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENG
ERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAG
VYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNS
CYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

تختلف متوالية الصورة الإسوية بيتا عن المتوالية الأساسية كما يلي: أحماض أمينية 113-129 بالمتوالية ذات رقم هوية: 85: KQHSVLHLVPINATSKD → N

يكون للصورة الإسوية جاما متوالية الحمض الأميني التالية (المتوالية ذات رقم هوية: 87):

>sp|O75888-3|TNF13_HUMAN Isoform Gamma of Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALL
TQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENG
ERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGR
GLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFR
CIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLG
L

تختلف متوالية الصورة الإسوية جاما عن المتوالية الأساسية كما يلي: أحماض أمينية 247-249: مفقودة.

يكون للصورة الإسوية 4 متوالية الحمض الأميني التالية (المتوالية ذات رقم هوية: 88):

>sp|O75888-4|TNF13_HUMAN Isoform 4 of Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALL
TQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINAT
SKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVT
FTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDI
LSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

تختلف متوالية الصورة الإسوية 4 عن المتوالية الأساسية كما يلي: أحماض أمينية 86-113: مفقودة.

يكون للصورة الإسوية TWE-PRIL متوالية الحمض الأميني التالية (المتوالية ذات رقم هوية: 89):

>sp|O43508-2|TNF12_HUMAN Isoform TWE-PRIL of Tumor necrosis factor ligand superfamily member 12 OS=Homo sapiens GN=TNFSF12

MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASL
SAQEPAQEELVAEEDQDPSELNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGR
KTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSSPLRYNR
QIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVL
HLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYS
QVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGV
FHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

يكون للصورة الإسوية 5 متوالية الحمض الأميني التالية (المتوالية ذات رقم هوية: 90):

>sp|O75888-5|TNF13_HUMAN Isoform 5 of Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13 OS=Homo sapiens GN=TNFSF13

MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQ
GTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPAL
RRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQ
ETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPH
GTFLGFVKL

تختلف متوالية الصورة الإسوية 5 عن المتوالية الأساسية كما يلي: أحماض أمينية 1-17: مفقودة؛ أحماض أمينية 87-114: مفقودة.

تم وصف متواليات متغيرة وبديلة أخرى من APRIL بشري، على سبيل المثال، في The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)؛ Ota et al. Nat. Genet. 36:40-45 (2004)؛ و Kelly et al. Cancer Res. 60:1021-1027 (2000).

على النحو المستخدم في هذه الطلب، عندما جزيء جسم مضاد لـ APRIL، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL بشري، فإنه يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من الصورة الإسوية من APRIL بشري، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الصورة الإسوية من APRIL بشري موصوف هنا. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ APRIL بشري بها متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 85.

يتم وصف متواليات الحمض الأميني والنيوكليوتيد من APRIL فأري، على سبيل المثال، في Yu et al. Nat. Immunol. 1:252-256 (2000)؛ Carninci et al. Science 309:1559-1563 (2005)؛ The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)؛ و Bossen et al. J. Biol Chem. 281: 13964-13971 (2006).

يتم تقديم متوالية الحمض الأميني من صورة APRIL فأري الأيزومرية 1 (المتوالية ذات رقم هوية: 91) كما يلي.

>muAPRIL

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSL
RREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRA
VLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQGDIV
RVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDP
DRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

يتم تقديم متوالية الحمض الأميني من صورة APRIL فأري الأيزومرية 2 (المتوالية ذات رقم هوية: 92) كما يلي.

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSL
RREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRA
VLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQGDIVR

VWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPD

RAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

على النحو المستخدم في هذه الطلب، عندما يرتبط جزيء جسم مضاد لـ APRIL، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري، فإنه يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من الصور الإسوية لـ APRIL فأري، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الصور الإسوية لـ APRIL فأري موصوف هنا. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ APRIL فأري بها متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 91، المتوالية ذات رقم هوية: 92، أو كلاهما.

على النحو المستخدم في هذه الطلب، عندما لا يرتبط جزيء جسم مضاد لـ APRIL، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري، فإنه لا يرتبط، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من الصور الإسوية لـ APRIL فأري، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الصور الإسوية لـ APRIL فأري موصوف هنا. في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري بها متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 91 أو 92. في نموذج نمطي، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بـ APRIL فأري بها متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 91 و APRIL فأري بها متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 92.

يتم عرض محاذاة متوالية بروتينات APRIL بشرية وفأرية نموذجية (هوية متوالية أرقام: 85 و91، على التوالي) في الشكل 13.

القمة اللاصقة

يمكن أن يرتبط جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب بقمة لاصقة على APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كلاهما). على سبيل المثال، يمكن أن تشتمل قمة لاصقة مقيدة بواسطة جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب على واحدة أو أكثر من نقاط تلامس القمة اللاصقة الموصوفة في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، ب) واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية، أو واحدة أو أكثر من المناطق، كما هو وصوف في أي من الجداول 3-4 أو 6-8، أو أي من الأشكال 14، 22، 23أ-23ب، 24أ-24ب، 25أ-25ب، أو 38أ-38ب.

في أحد النماذج، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير ب) واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل) من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 3. في أحد النماذج، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير ب) كل من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 3. على سبيل المثال، يمكن أن تتلامس جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب مع وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 3 بطريقة تتضمن الارتباط عبر مونومرين APRIL (على سبيل المثال، كما هو مصور موضعياً في الجدول 3 على هيئة A مقابل B). بالرغم من عدم الرغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه في أحد النماذج، يساهم بعض على الأقل من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 3 في تفاعلات بألفة عالية بين APRIL ونطاق CDR2 بـ TACI. في أحد النماذج، ملامسة واحدة أو أكثر من وحدات الحمض الأميني البنائية في الجدول 3 مع جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL بـ TACI.

تم عرض وحدات حمض أميني بنائية APRIL بشري نموذجية يمكن أن ترتبط بجزيئات الجسم المضاد لـ APRIL الموصوفة في هذه الطلب في الجدول 3. يتم تصوير تمثيل بنائي لهذه القمة اللاصقة (على سبيل المثال، محددة مكانياً وتكوينياً) في الشكل 14.

الجدول 3. وحدات حمض أميني بنائية APRIL بشري نموذجية حيث ترتبط بأجسام مضادة لـ APRIL (ترقيم حمض أميني بناءً على المتوالية ذات رقم هوية: 85)

مونومر	موقع الحمض الأميني	حمض أميني

Asp	130	A
Ser	131	A
Asp	132	A
Val	174	A
Thr	175	A
Phe	176	A
Thr	177	A
Met	178	A
Gly	179	A
Gln	180	A
Val	181	A
Thr	192	A
Arg	195	A
Cys	196	A
Ile	197	A
Met	200	A
Pro	201	A
Ser	202	A

Tyr	208	A
Pro	230	A
Arg	231	A
Ala	232	A
His	241	A
Leu	170	B
Asp	205	B
Arg	206	B

في نموذج آخر، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ) واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل) من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 4. في نموذج آخر، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ) كل من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 4. في أحد النماذج، يربط جزيء الجسم المضاد، أو يربط إلى حدٍ كبير بـ، الحلقة C–D (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β- الرقاقات C وD)، الحلقة G–H (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β- الرقاقات G وH)، أو كلاهما، على APRIL.

يتم تصوير تمثيل بنائي (مكاني) لهذه القمة اللاصقة (في بعض الأحيان يشار لها في هذه الطلب بـ "منطقة لب") في الشكل 15. كما هو موضح في الشكل 15، يحتوي كل جزيء بروتين APRIL على رقائق β ذو ثمان جدائل عكسي التوازي ثنائي التعبئة (A إلى G)، واحدة داخلية وأخرى خارجية، في تصوير طوبوغرافي بكرة هلام β. يتم توصيل رقائق B هذه بواسطة حلقات تحدد أيضاً (بناءً على تعريفات بنائية ثانوية) قمة لاصقة مرغوب فيها. بالرغم من عدم الرغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه بالنسبة لتلك المواقع/ الصيغ البنائية التي تحدد مجموعة فرعية من

التداخلات الرئيسية مع APRIL ونطاق CRD2 بـ TACI، يمكن تحقيق تثبيط مثالي لارتباط APRIL بـ TACI بواسطة ذلك الجسيم المضاد.

الجدول 4. وحدات حمض أميني بنائية APRIL بشري نموذجية حيث ترتبط بأجسام مضادة لـ APRIL (ترقيم حمض أميني بناءً على المتوالية ذات رقم هوية: 85)

موقع الحمض الأميني	حمض أميني
174	Val
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
179	Gly
180	Gln
181	Val
230	Pro
231	Arg
232	Ala

في نموذج آخر، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد بواحد، اثنين، أو كل من Asp129، Arg233، أو HIS203، على APRIL بشري (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 85). على سبيل المثال، يمكن لواحدة أو أكثر من الطفرات عند هذه المواقع، على سبيل المثال، Asp129Ala، Arg233Asn، His203Asp، أو أي توليفة منها، أن لا تخفض، أو تخفض إلى حدٍ كبير، ألفة

ارتباط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، أو التأثير التثبيطي لجزيء الجسم المضاد على نشاط APRIL بشري (على سبيل المثال، معادلة ارتباط APRIL بـ TACI).

في نموذج آخر أيضاً، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL بشري (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 85) بالمواقع 105-114 و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL فأري (على سبيل المثال، المتوالية ذات رقم هوية: 91) بالمواقع 96-105.

في نموذج آخر، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ) واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل) من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 7. في نموذج آخر، يلامس جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يرتبط أو يرتبط إلى حدٍ كبير بـ) كل من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 7.

الجدول 7. وحدات حمض أميني بنائية APRIL بشري نموذجية حيث ترتبط بأجسام مضادة لـ APRIL (ترقيم حمض أميني بناءً على المتوالية ذات رقم هوية: 85)

موقع الحمض الأميني	حمض أميني
132	Asp
170	Leu
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met

Val	181
Thr	192
Arg	195
Ile	197
Asp	205
Arg	206
Tyr	208
Iso	228
Pro	230
Arg	231
Ala	232
His	241

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد لـ APRIL به واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة أو ستة CDRs من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، أو 2419-1406، بواحدة أو أكثر من أحماض أمينية موصوفة في الجدول 7. في نموذج آخر، يرتبط جزيء الجسم المضاد، على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد مخصص للبشر، مضاد لـ APRIL، على سبيل المثال، به واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة أو ستة CDRs من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806،

1204-2419، 1210-2419، 1305-2419، 1306-2419، 1310-2419، 2419-1406، بـ APRIL فأري عند تطفير واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4 أو كل) المواقع التالية داخل APRIL فأري (ينطبق ترقيم APRIL فأري)، على سبيل المثال، بما يلي: A120D، N224R، H163Q، K219I، أو R181Q. في نموذج آخر أيضاً، يتم تطفير جزيء الجسم المضاد، على سبيل المثال، يرتبط جزيء جسم مضاد مخصص للبشر، مضاد لـ APRIL، على سبيل المثال، به واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة أو ستة CDRs من أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، بـ APRIL فأري عند تطفير الليسين عند الموقع 219 (ينطبق ترقيم APRIL فأري)، على سبيل المثال، بأيزو ليوسين (أي، K219I).

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، 26، 27، 28، 29، 30، 31، 32، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري الموضحة في الجدول 6. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب، مثل، الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218، 2419، 2621، 2622، 3125، 3327، 3525، 3530، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، أو 4237.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من D132، V174، F176، V181، Q190، R195، R206، Y208، I228، أو N237. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174، F176، Q190، R195، R206، أو Y208. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر

(مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو I228. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174، R206، أو Y208.

في نموذج، لا يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة على الأقل (مثل، 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، أو 20) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري الموضحة في الجدول 6. في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب، مثل، الجسم المضاد أحادي النسيلة 2218، 2419، 2621، 2622، 3125، 3327، 3525، 3530، 4035، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، أو 4237.

في نموذج، لا يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، S226، I228، Y208، أو N237. في نموذج، لا يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، S226، I228، أو N237. في نموذج، لا يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من Y208 أو N237. في نموذج، لا يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو N237.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174، F176، Q190، R195، R206، أو Y208؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض

الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، S226، I228، أو N237. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174 أو R206؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181 أو N237 (واختياريًا S226). في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة، أو كليهما من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة سلسلة ثقيلة، منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة، أو كليهما، من الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 4035 عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو I228؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من Y208 أو N237. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) وحدة الحمض الأميني البنائية I228 من APRIL البشري؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من Y208 أو N237. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة، أو كليهما من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة سلسلة ثقيلة، منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة، أو كليهما، من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من

V174، R206، أو Y208؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو N237. في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V174 أو R206؛ ولا يتلامس مع (مثل، لا يرتبط أو لا يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من F176، V181، Q190، أو N237. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة، أو كليهما من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة سلسلة ثقيلة، منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة، أو كليهما، من الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833. في نموذج، يعد الجسم المضاد أحادي النسيلة 3833 عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر.

في نموذج، تتراكب القمة اللاصقة مع موقع ربط مستقبل CRD2. في نموذج، تعد القمة اللاصقة عبارة عن قمة لاصقة غير خطية، مثل، والتي تتجاوز سطح بيني من المونومر. في نموذج، تعد القمة اللاصقة في منطقة مرتبطة بكل من إعاقة مستقبل TACI وBCMA.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V133، V181، E185، Q187، G188، R189، Q190، E191، T192، R195، H218، L219، H220، S226، I228، P230 (الواقعة في المونومر (أ)). في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V121، I123، Q139، P140، A141، L142، N237، S239، P240، أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)). في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20،

21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V133، V181، E185، Q187، G188، R189، Q190، E191، T192، R195، H218، L219، H220، S226، I228، P230 (الواقعة في المونومر (أ))؛ V121، I123، Q139، P140، A141، L142، N237، S239، P240، أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)).

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، Q190، T192، وI228 (الواقعة في المونومر (أ)). في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو كلتا من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من A141 أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)). في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط أو يرتبط بدرجة كبيرة بـ) واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، Q190، T192، وI228 (الواقعة في المونومر (أ))؛ A141 أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)).

في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الثقيلة، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين أو ثلاثة من) CDRs من السلسلة الخفيفة، أو كليهما من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة سلسلة ثقيلة، منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة، أو كليهما، من الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419. في نموذج، الجسم المضاد أحادي النسيلة 2419 يعد عبارة عن جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر.

في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V133، V181، E185، Q187، G188، R189، Q190، E191، T192، R195، H218، L219، H220، S226، I228، P230 (الواقعة في المونومر (أ))؛ V121، I123، Q139، P140، A141،

L142، N237، S239، P240، أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)). في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري المختارة من V181، Q190، T192، و I228 (الواقعة في المونومر (أ))؛ A141 أو H241 (الواقعة في المونومر (ب)).

في نموذج، يتم وصف تمثيل بنائي لهذه القمة اللاصقة في الشكل 38ب. في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على واحدة أو أكثر (مثل، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو جميعها) من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في الجدول 8.

في نموذج، يتلامس جزيء الجسم المضاد مع (مثل، يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ) جميع من وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في أي من الجداول 3-4 أو 7-8. في نموذج، تشتمل القمة اللاصقة على، أو تتكون من، جميع وحدات الحمض الأميني البنائية الموضحة في أي من الجداول 3-4 أو 7-8.

في نموذج، جزيء الجسم المضاد به واحدة أو أكثر من الخواص التالية الموصوفة في هذا الطلب، مثل، واحدة أو أكثر (مثل، اثنتين، ثلاثة أو جميعها) من: (1) يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـ APRIL بشري؛ (2) يرتبط، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـAPRIL فأري؛ (3) يثبط، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ TACI (مثل، TACI بشري، TACI فأري، أو كليهما)؛ أو (4) يثبط، أو يثبط بدرجة كبيرة، ارتباط APRIL (مثل، APRIL بشري، APRIL فأري، أو كليهما) بـ BCMA (مثل، BCMA بشري، BCMA فأري، أو كليهما). في نموذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بدرجة كبيرة، بـAPRIL فأري. في نموذج آخر، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط بألفة منخفضة، بـAPRIL فأري.

جزيئات الجسم المضاد

يتم في هذا الطلب الكشف عن جزيئات جسم مضاد والتي ترتبط بـ APRIL، مثل، جزيء APRIL موصوفة في هذا الطلب.

كما هو موصوف في هذا الطلب، يشير المصطلح "جزيء جسم مضاد" إلى بروتين، مثل، سلسلة جلوبيولين مناعي أو شظية منها، تشتمل على واحدة على الأقل من متوالية نطاق متغير من جلوبيولين مناعي. يتضمن المصطلح "جزيء جسم مضاد"، على سبيل المثال، الأجسام المضادة كاملة الطول، البالغة وشظايا ربط مولد ضد من جسم مضاد. على سبيل المثال، يمكن أن يتضمن جزيء الجسم المضاد متوالية نطاق متغير بسلسلة (H) ثقيلة (المختصرة في هذا الطلب باسم VH)، ومتوالية نطاق متغير بسلسلة (L) خفيفة (المختصرة في هذا الطلب باسم VL). في مثال آخر، يتضمن جزيء الجسم المضاد اثنتين من متوالية نطاق متغير بسلسلة (H) ثقيلة واثنتين من متوالية نطاق متغير بسلسلة (L) خفيفة، بما يشكل موقعي ربط، مثل Fab، Fab'، F(ab')2، Fc، Fd، Fd'، Fv، الأجسام المضادة بالسلسلة المنفردة (scFv على سبيل المثال)، أجسام مضادة من نطاق متغير منفرد، أجسام مزدوجة (Dab) (ثنائية التكافؤ وثنائية النوعية)، والأجسام المضادة (مثل، المتوافقة مع البشر) الخيمرية، والتي يمكن أن يتم إنتاجها بواسطة تعديل الأجسام المضادة الكاملة أو تلك التي تم تخليقها أيضًا باستخدام تقنيات DNA ناتجة عن عودة الارتباط الجيني. تحتفظ هذه الشظايا من الجسم المضاد الوظيفية بالقدرة على الارتباط بمولد الضد أو المستقبل المحدد منها. يمكن أن تكون الأجسام المضادة وشظايا الجسم المضاد من أي فئة من الأجسام المضادة المتضمنة، لكنها لا تنحصر في، IgG، IgA، IgM، IgD، وIgE، ومن أي فئة فرعية (مثل، IgG1، IgG2، IgG3، وIgG4) من الأجسام المضادة. يمكن أن تكون جزيئات الجسم المضاد أحادية النسيلة أو عديدة النسيلة. يمكن كذلك أن يكون جزيء الجسم المضاد جسم مضاد تم توليده بشريًا، بشكل متوافق مع البشر، مطعم بـ CDR، أو في المعمل. يمكن أن يكون لجزيء الجسم المضاد منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة مختارة من، مثل، IgG1، IgG2، IgG3، أو IgG4. يمكن كذلك أن يكون لجزيء الجسم المضاد سلسلة خفيفة مختارة من، مثل، كابا أو لمدا. يتم استخدام المصطلح "جلوبيولين مناعي" (Ig) بشكل متبادل مع المصطلح "جسم مضاد" في هذا الطلب.

تتضمن أمثلة شظايا ربط مولد ضد: (1) شظية Fab، شظية أحادية التكافؤ تتكون نطاق VL، VH، CL وCH1 ؛ (2) شظية F(ab')2، شظية ثنائية التكافؤ تشتمل على شظيتي Fab مرتبطتين بقنطرة داي سلفيد في المنطقة المفصلية؛ (3) شظية Fd تتكون من نطاقات VH

و CH1 ؛ (4) شظية Fv تتكون من نطاقات VL و VH من طرف منفرد من جسم مضاد، (5) شظية جسم مزدوج (dAb)، والتي تتكون من نطاق VH ؛ (6) نطاق متغير شبيه بالجمل أو متوافق مع الصورة الجملية؛ (7) Fv من سلسلة منفردة (scFv)، انظر مثل، Bird et al. (1988) Science 242:423-426؛ و Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883)؛ (8) جسم مضاد بنطاق منفرد. يمكن أن يتم الحصول على شظايا الجسم المضاد المذكورة باستخدام أي طريقة مناسبة، تتضمن تقنيات تقليدية عديدة معروفة لذوي المهارة بالمجال، ويمكن أن تتم تصفية الشظايا من حيث الاستخدام بنفس الأسلوب كما الأجسام المضادة السليمة.

يتضمن المصطلح "جسم مضاد" جزيئات كاملة كما شظايا وظيفية منها. يمكن أن يتم تغيير المناطق الثابتة من الأجسام المضادة، مثل، مطفرة، لتعديل خواص الجسم المضاد (مثل، لزيادة أو تقليل واحدة أو أكثر من: ارتباط مستقبل Fc، معالجة بالجليكوزيل لجسم مضاد، عدد وحدات السيستين بنائية، وظيفة خلية مرسل، أو وظيفة متمم).

يمكن أن يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد بسلسلة منفردة. يمكن أن تتم المعالجة الوراثية لجسم مضاد بسلسلة منفردة (scFv) (انظر، على سبيل المثال، Colcher, D. et al. (1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80؛ و Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52). يمكن أن يتم تحويل الجسم المضاد منفرد السلسلة لثنائي وحدات أو عديد وحدات لتوليد الأجسام المضادة متعددة التكافؤ التي لها قدرات نوعية لقمم لاصقة مختلفة من البروتين المستهدف ذاته.

يمكن كذلك أن تكون جزيئات الجسم المضاد التي تم الكشف عنها في هذا الطلب عبارة عن أجسام مضادة بنطاق منفرد. يمكن أن تتضمن الأجسام المضادة ذات النطاق المنفرد الأجسام المضادة والتي تمثل مناطق تحديد التمامية منها جزءًا من بولي ببتيد نطاق منفرد. تتضمن الأمثلة، لكنها لا تنحصر في، الأجسام المضادة بالسلسلة الثقيلة، الأجسام المضادة المفرغة بشكل طبيعي من السلاسل الخفيفة، الأجسام المضادة ذات النطاق المنفرد المشتقة من الأجسام المضادة ذات الـ 4-سلاسل التقليدية، الأجسام المضادة المعالجة وراثيًا والسلاسل المتجاورة من النطاق المنفرد خلاف تلك المشتقة من الأجسام المضادة. يمكن أن تكون الأجسام المضادة ذات النطاق المنفرد من أي

نوع معروف في المجال، أو أي أجسام مضادة لنطاق منفرد آخر. يمكن أن يتم اشتقاق الأجسام المضادة ذات النطاق المنفرد من أي من الأنواع المتضمنة، لكنها لا تنحصر في فأر، بشر، جمل، لاما، سمك، قرش، ماعز، أرنب، وبقر. وفقًا لبعض الجوانب، يعد جسم مضاد بنطاق منفرد عبارة عن جسم مضاد بنطاق منفرد ناشئ طبيعيًا معروف باسم جسم مضاد بسلسلة ثقيلة مفرغ من السلاسل الخفيفة. يتم الكشف عن الأجسام المضادة ذات النطاق المنفرد المذكورة في الطلب الدولي 04678/94، على سبيل المثال. لأغراض التوضيح، يعد هذا النطاق المتغير مشتق من جسم مضاد بسلسلة ثقيلة مفرغ بشكل طبيعي من سلسلة خفيفة معروف في هذا الطلب باسم VHH أو جسم نانوي لتمييزه عن VH التقليدية من أربعة من الجلوبيولينات المناعية للسلسلة. يمكن أن يتم اشتقاق جزيء VHH المذكور من الأجسام المضادة الناشئة في أنواع Camelidae، على سبيل المثال في جمل، لاما، الجمل العربي، ألبكة واللاما الأهلية. يمكن أن تنتج الأنواع الأخرى بجانب Camelidae الأجسام المضادة بالسلسلة الثقيلة المفرغة بشكل طبيعي من السلسلة الخفيفة؛ يتم كذلك تناول صور VHH المذكورة.

يمكن أن يتم التقسيم الفرعي لمناطق VH و VL في مناطق إفراط التغير، المصطلح عليها "مناطق تحديد التمامية" (CDR)، المشتتة مع المناطق التي تكون محافظة بشكل أكبر، المصطلح عليها "المناطق الإطارية" (FR أو FW). تشير المصطلحات "منطقة تحديد التمامية،" و"CDR،" كما هو موصوف في هذا الطلب إلى متواليات الأحماض الأمينية ضمن مناطق متغيرة من جسم مضاد والتي تضفي القدرة النوعية لمولد الضد وألفة الارتباط. كما هو موصوف في هذا الطلب، يتم استخدام المصطلحات "إطار،" "FW" و"FR" بشكل تبادلي.

تم بدقة تحديد مدى المنطقة الإطارية وCDRs بواسطة عدد من الطرق (انظر، Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services، منشور NIH رقم 91-3242؛ Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917؛ وتعريف AbM المستخدم بواسطة برنامج تكوين نماذج من الجسم المضاد Oxford Molecular's AbM. انظر، بشكل عام، مثل، متوالية بروتين وتحليل بنية من نطاقات متغيرة من الجسم المضاد في: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and

(Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). في نموذج، يتم استخدام التعريفات التالية: تعريف AbM من CDR1 من النطاق المتغير من السلسلة الثقيلة وتعريفات Kabat لمناطق CDRs الأخرى. في نموذج، يتم استخدام تعريفات Kabat لجميع CDRs. بالإضافة إلى ذلك، يمكن كذلك أن يتم تنفيذ النماذج الموصوفة بالنسبة إلى Kabat أو AbM CDRs باستخدام حلقات مفرطة التغير من Chothia. تتضمن كل من VH و VL بشكل معتاد ثلاثة من CDRs وأربعة من FRs، الواقعة بالطرف الأميني إلى الطرف الكربوكسي بالترتيب التالي: FR1، CDR1، FR2، CDR2، FR3، CDR3، و FR4.

كما هو موصوف في هذا الطلب، يشير مصطلح "متوالية نطاق متغير من جلوبيولين مناعي immunoglobulin variable domain sequence" إلى متوالية حمض أميني يمكن أن تشكل بنية نطاق متغير من جلوبيولين مناعي. على سبيل المثال، يمكن أن تتضمن المتوالية جميع أو جزء من متوالية الحمض الأميني من النطاق المتغير الناشئ طبيعيًا. على سبيل المثال، يمكن أن تتضمن المتوالية أو لا تتضمن واحدة، اثنتين، أو أكثر من الأحماض الأمينية بالطرف N أو C، أو يمكن أن تتضمن تغييرات أخرى متوافقة مع تكوين بنية البروتين.

يشير المصطلح "منطقة الارتباط بمولد الضد antigen-binding region " إلى الجزء من جزيء الجسم المضاد والذي يشتمل على محددات تشكل سطحًا بينيًا يرتبط بمولد ضد، مثل، APRIL، أو قمة لاصقة منه. بالنسبة للبروتينات (أو محاكيات البروتين)، تتضمن منطقة الارتباط بمولد الضد بشكل معتاد واحدة أو أكثر من الحلقات (من على الأقل، مثل، أربعة من الأحماض الأمينية أو محاكيات الحمض الأميني) التي تشكل سطحًا بينيًا يرتبط بمولد الضد، مثل، APRIL. عادةً، تتضمن منطقة الارتباط بمولد الضد من جزيء الجسم المضاد واحدة على الأقل أو اثنتين من CDRs و/أو حلقات مفرطة التغير، أو أكثر بشكل معتاد على الأقل ثلاثة، أربعة، خمسة أو ستة من CDRs و/أو حلقات مفرطة التغير.

يتم استخدام المصطلحات "يتنافس" أو "يتنافس بشكل تبادلي cross-compete " بشكل تبادلي في هذا الطلب للإشارة إلى قدرة جزيء الجسم المضاد على التداخل مع ارتباط جزيء جسم مضاد لـ APRIL، مثل، جزيء جسم مضاد لـ APRIL الذي تم توفيره في هذا الطلب، إلى مستهدف، مثل، APRIL. يمكن أن يكون هذا التداخل مع الارتباط مباشر أو غير مباشر (مثل، من خلال

تعديل تفارغي لجزيء الجسم المضاد أو المستهدف). يمكن أن يتم تحديد المدى الذي يكون لجزيء الجسم المضاد القدرة على التداخل مع ارتباط جزيء الجسم المضاد الآخر بالمستهدف، وبالتالي سواء تم القول أنه بإمكانه التنافس، باستخدام اختبار الارتباط التنافسي، على سبيل المثال، اختبار FACS، ELISA أو اختبار BIACORE. في نموذج، يعد اختبار الارتباط التنافسي عبارة عن اختبار تنافسي كيفي. في نموذج، من المعتقد أن جزيء جسم مضاد لـ APRIL أول يتنافس للارتباط بالمستهدف مع جزيء جسم مضاد ثانٍ لـ APRIL عندما يتم خفض ارتباط جزيء الجسم المضاد الأول بالمستهدف بمقدار 10% أو أكثر، مثل، 20% أو أكثر، 30% أو أكثر، 40% أو أكثر، 50% أو أكثر، 55% أو أكثر، 60% أو أكثر، 65% أو أكثر، 70% أو أكثر، 75% أو أكثر، 80% أو أكثر، 85% أو أكثر، 90% أو أكثر، 95% أو أكثر، 98% أو أكثر، 99% أو أكثر في اختبار الارتباط التنافسي (مثل، اختبار تنافس موصوف في هذا الطلب).

تشير المصطلحات "جسم مضاد أحادي النسيلة monoclonal antibody" أو "تركيبة الجسم المضاد أحادي النسيلة" كما هو موصوف في هذا الطلب إلى مستحضر من جزيئات جسم مضاد لتركيبة جزيئية منفردة. تظهر تركيبة الجسم المضاد أحادي النسيلة قدرة نوعية منفردة للارتباط وألفة لقمة لاصقة محددة. يمكن أن يتم تصنيع الجسم المضاد أحادي النسيلة بواسطة تقنية ورم هجين أو بواسطة الطرق التي لا تستخدم تقنية ورم هجين (مثل، الطرق الناتجة عن عودة الارتباط الجيني).

يعد بروتين "بشري بشكل فعال" عبارة عن بروتين لا يثير استجابة جسم مضاد متعادلة، مثل، استجابة الجسم المضاد لفأر البشري (HAMA). يمكن أن يكون HAMA معضلًا من حيث عدد من الظروف، مثل، حال تم إعطاء جزيء الجسم المضاد بشكل متكرر، مثل، في معالجة ظرف مرضي مزمن أو متكرر. يمكن أن تشكل استجابة HAMA إعطاء جسم مضاد متكرر غير فعال بشكل محتمل بسبب تصفية جسم مضاد متزايدة من المصل (انظر، مثل، Saleh et al., (Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990) وكذلك بسبب التفاعلات التحساسية المحتملة (انظر، مثل، LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)).

يمكن أن يكون جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد متعدد النسيلة أو أحادي النسيلة. في بعض النماذج، يمكن أن يتم بشكل ناتج عن عودة الارتباط الجيني إنتاج الجسم المضاد، مثل، منتج بواسطة أي من طرق عرض الملتهمة أو الطرق التوليفية المناسبة.

تعد طرق عرض الملتهمة والطرق التوليفية المختلفة لتوليد الأجسام المضادة معروفة في المجال (كما هو موصوف في، مثل، Ladner وآخرين البراءة الأمريكية رقم 5،223،409؛ Kang وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 18619/92؛ Dower وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 17271/91؛ Winter وآخرين المنشور الدولي بالرقم الدولي 20791/92؛ Markland وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 15679/92؛ Breitling وآخرين المنشور الدولي بالرقم الدولي 01288/93؛ McCafferty وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 01047/92؛ Garrard وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 09690/92؛ Ladner وآخرين بالمنشور الدولي رقم بالرقم الدولي 02809/90؛ Fuchs وآخرين (1991) Bio/Technology 9:1370-1372؛ Hay وآخرين (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85؛ Huse وآخرين (1989) Science 246:1275-1281؛ Griffths وآخرين (1993) EMBO J 12:725-734؛ Hawkins وآخرين (1992) J Mol Biol 226:889-896؛ Clackson وآخرين (1991) Nature 352:624-628؛ Gram وآخرين (1992) PNAS 89:3576-3580؛ Garrad وآخرين (1991) Bio/Technology 9:1373-1377؛ Hoogenboom وآخرين (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137؛ و Barbas وآخرين (1991) PNAS 88:7978-7982، والتي يتم تضمين محتوياتها بالكامل كمراجع في هذا الطلب).

في نموذج، يعد جزيء الجسم المضاد عبارة عن جسم مضاد بشري كامل مثل، جسم مضاد مصنوع في فأر تمت معالجته وراثيًا لإنتاج جسم مضاد من متوالية جلوبيولين مناعي بشري human immunoglobulin sequence ، أو جسم مضاد غير بشري non-human antibody ، مثل، قارض (فأر أو جرذ)، ماعز، رئيسيات (مثل، قرد)، جسم مضاد من جمل. في نموذج، يعد الجسم المضاد غير البشري عبارة عن قارض (جسم مضاد من فأر أو جرذ). تعد طرق إنتاج الأجسام المضادة من القوارض معروفة في المجال.

يمكن أن يتم توليد الأجسام المضادة أحادية النسيلة البشرية باستخدام فئران ناقلة للجين تحمل جينات الجلوبيولين المناعي البشرية بخلاف النظام الفأري. يتم استخدام الخلايا الطحالية من هذه الفئران الناقلة للجين المطعمة بمولد الضد المقصود لإنتاج أورام هجينة تفرز mAbs بشري ذو ألفة ارتباط نوعية بالنسبة للقمم اللاصقة من بروتين بشري (أنظر على سبيل المثال، Wood وأخرون الطلب الدولي برقم الطلب الدولي 00906/91 (91/00906)، Kucherlapati وأخرون منشور PCT برقم الطلب الدولي 10741/91 (91/10741)؛ Lonberg وأخرون الطلب الدولي برقم الطلب الدولي 03918/92 (92/03918)؛ Kay وأخرون الطلب الدولي 03917/92(92/03917)؛ Lonberg، N. وأخرون 1994 Nature 368:856-859؛ Green، L.L. وأخرون 1994 Nature Genet 7:13-21؛ Morrison، L.S. وأخرون 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855؛ Bruggeman وأخرون 1993 Year Immunol 7:33-40؛ Tuaillon وأخرون 1993 PNAS 90:3720-3724؛ Bruggeman وأخرون 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).

يمكن أن يكون الجسم المضاد هو أحد الأجسام المضادة التي يتم بها توليد المنطقة المختلفة، أو جزء منها، على سبيل المثال، الـ CDRs، في كائن حي غير بشري، كالجرذ أو الفأر. يتم تضمين الأجسام المضادة الخيمرية، المطعمة بـ CDR، والمتوافقة مع البشر داخل الاختراع.

يتم تضمين الأجسام المضادة التي تم توليدها في كائن حي غير بشري، كالجرذ أو الفأر، ثم التي تم تعديلها، على سبيل المثال في المنطقة الإطارية المتغيرة أو الثابتة، لتقليل التضاد في البشر داخل الاختراع.

يمكن أن يتم إنتاج أجسام مضادة خيمرية بواسطة أي تقنية DNA مناسبة ناتجة عودة الارتباط الجيني. يتم التعرف على العديد منها في المجال

(أنظر Robinson وأخرون، منشور طلب براءة الاختراع الدولي رقم 002671/1987 (1987/002671)؛ Akira، وأخرون، منشور طلب براءة الاختراع الأوربي رقم 184،187 (184,187)؛ Taniguchi، M.، منشور طلب براءة الاختراع الأوربي رقم 171،496(171,496)؛ Morrison وأخرون، منشور طلب براءة الاختراع الأوربي رقم

173،494(173,494)؛ Neuberger وأخرون، رقم منشور طلب براءة الاختراع الدولي 86/01533(86/01533)؛ Cabilly وأخرون البراءة الأمريكية رقم 4،816،567؛ Cabilly وأخرون، منشور طلب براءة الاختراع الأوربي رقم 125،023\1؛ Better وأخرون (منذ 1988 240:1041-1043)؛ Liu وأخرون (1987) 84:3439-3443 PNAS؛ Liu وأخرون، 1987، J. Immunol. 139:3521-3526؛ Sun وأخرون (1987) PNAS 84: 214-218؛ Nishimura وأخرون، 1987، Canc. Res. 47:999-1005؛ Wood وأخرون (1985) Nature 314:446-449؛ وShaw وأخرون، 1988، J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

سيكون للجسم المضاد المطعم بـ CDR أو المتوافق مع البشر على الأقل واحد أو اثنين ولكن بشكل عام جميع الـ CDRs المستقبلة الثلاثة (من سلاسل الجلوبيولين المناعي الثقيلة أو الخفيفة) المستبدلة بـ CDR من مانح. يمكن أن يتم استبدال الجسم المضاد بجزء على الأقل من CDR غير بشري او فقط يمكن أن يتم استبدال CDRs بـ CDRs غير بشري. دائماً ما يكون من الضروري استبدال عدد من CDRs المطلوبة لارتباط الجسم المضاد المتوافق مع البشر ببولي سكريد دهني. في أحد النماذج، سيكون المانح عبارة عن جسم مضاد من قارض، كجسم مضاد من جرذ أو فأر، وسيكون المستقبل عبارة عن إطار بشري أو إطار متطابق تماماً بشري. بشكل نمطي، يُطلق على الجلوبيولين المناعي الذي يوفر الـ CDRs "المانح" ويطلق على الجلوبيولين المناعي الذي يوفر الإطار "المتلقي". في بعض النماذج، يكون الجلوبيولين المناعي المانح غير بشري (مثل، القوارض). عادة ما يكون الإطار المتلقي عبارة عن إطار حادث بشكل طبيعي (مثل، البشر) أو إطار متطابق تماماً، أو متوالية متطابقة بنسبة حوالي 85% أو أكثر، مثل، 90%، 95%، 99% أو أكثر مع الإطار.

كما هو موصوف في هذا الطلب، يشير المصطلح "متوالية متطابقة" إلى المتوالية المتكونة من الأحماض الأمينية الناشئة بشكل أكثر تكرارًا (أو نيوكليوتيدات) في عائلة من المتواليات ذات الصلة (انظر مثل، Winnaker، من Genes to Clones (Verlagsgesellschaft، Weinheim، Germany 1987). في عائلة من البروتينات، كل بروتين في المتوالية المتطابقة يتم شغله بواسطة الحمض الأميني الناشئ الأكثر تكرارًا في هذا الموضع في العائلة. حال حدوث

اثنين من الأحماض الأمينية بشكل متساوي التكرار، يمكن أن يتم تضمين أي منهما في المتوالية المتطابقة. يشير مصطلح "إطار متطابق" إلى المنطقة الإطارية في متوالية الجلوبيولين المناعي المتطابقة.

يمكن أن يتم تحويل جسم مضاد لصورة متوافقة مع البشر بواسطة أي طريقة مناسبة، والطرق العديدة المذكورة ترد في المجال (انظر مثل، Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207، بواسطة Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214، وبواسطة Queen et al. والطلب الأمريكي رقم 5،585،089 (الطلب الأمريكي رقم 5،693،761 والطلب الأمريكي رقم 5،693،762 (والتي يتم تضمين محتوياتها في هذا الطلب كمراجع بأكملها).

يمكن أن يتم إنتاج الأجسام المضادة المتوافقة مع البشر أو المطعمة بـ CDR بواسطة تطعيم CDR أو استبدال CDR، حيث يمكن أن يتم استبدال واحدة، اثنتين، أو جميعها من CDRs من سلسلة جلوبيولين مناعي. انظر مثل، البراءة الأمريكية رقم 5،225،539؛ Jones et al. 1986 Nature 321:552-525؛ Verhoeyan et al. 1988 Science 239:1534؛ Beidler et al. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060؛ Winter بالبراءة الأمريكية رقم 5،225،539، يتم تضمين محتويات جميع هذه البراءات صراحة كمراجع في هذا الطلب. يصف Winter طريقة تطعيم CDR والذي يمكن أن يتم استخدامه لإعداد الأجسام المضادة المتوافقة مع البشر (طلب براءة الاختراع البريطانية الطلب البريطاني 2188638أ، المودع في 26 مارس، 1987؛ Winter بالطلب الأمريكي 5،225،539 ، يتم تضمين محتويات هذا الطلب بشكل صريح كمرجع.

يتم كذلك توفير الأجسام المضادة المتوافقة مع البشر تم فيه استبدال الأحماض الأمينية النوعية، حذفها أو إضافتها. يتم وصف معيار اختيار الأحماض الأمينية من المانح في، مثل، الطلب الأمريكي رقم 5،585،089، مثل، الأعمدة 12-16 من الطلب الأمريكي رقم 5،585،089، يتم في هذا الطلب تضمين محتوياته كمراجع. يتم وصف التقنيات الأخرى لتحويل الأجسام المضادة لصور متوافقة مع البشر في Padlan et al. الطلب الأوروبي رقم EP 519596 1أ، المنشور في 23 ديسمبر، 1992.

في نموذج، يكون لجزيء الجسم المضاد منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة مختارة من، مثل، المناطق الثابتة بالسلسلة الثقيلة من IgG1، IgG2 (مثل، IgG2a)، IgG3، IgG4، IgM، IgA1، IgA2، IgD، وIgE؛ بشكل محدد، مختارة من، مثل، المناطق الثابتة بالسلسلة الثقيلة (مثل، البشرية) من IgG1، IgG2، IgG3، وIgG4. في نموذج آخر، يكون لجزيء الجسم المضاد منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة مختارة من، مثل، المناطق الثابتة بالسلسلة الخفيفة (مثل، البشرية) من كابا أو لمدا. يمكن أن يتم تغيير المنطقة الثابتة، مثل، مطفرة، لتعديل خواص جزيء الجسم المضاد (مثل، لزيادة أو تقليل واحدة أو أكثر من: ارتباط مستقبل Fc، معالجة بمجموعة الجليكوزيل لجسم مضاد antibody glycosylation ، عدد وحدات السيستين البنائية cysteine residues ، وظيفة خلية مرسل effector cell function ، و/أو وظيفة متمم complement function. في نموذج، يكون لجزيء الجسم المضاد وظيفة مرسل ويمكن أن تثبت متمم. في نموذج آخر، لا يستخدم جزيء الجسم المضاد خلايا مرسل أو يثبت متمم. في نماذج معينة، يكون لجزيء الجسم المضاد قدرة منخفضة أو لا يكون له قدرة على الارتباط بمستقبل Fc. على سبيل المثال، يمكن أن يكون عبارة عن نظير أو نوع فرعي، شظية أو طفرة أخرى، والذي لا يدعم الارتباط بمستقبل Fc، مثل، يكون له منطقة ارتباط بمستقبل Fc مطفر أو محذوف.

في نموذج، يتم تغيير منطقة ثابتة لجزيء الجسم المضاد. تعد طرق تغيير منطقة ثابتة من جسم مضاد معروفة في المجال. يمكن أن يتم إنتاج جزيئات جسم مضاد بوظيفة متغيرة، مثل ألفة متغيرة لجزيء ترابطي مرسل، مثل FcR على خلية، أو المكون C1 من المتمم بواسطة استبدال واحدة على الأقل من وحدة الحمض الأميني البنائية في الجزء الثابت من الجسم المضاد بوحدة بنائية مختلفة (انظر مثل، الطلب الأوروبي EP 388،151 1أ ، رقم براءة الاختراع الأمريكية 5،624،821 ورقم براءة الاختراع الأمريكية 5،648،260 ، والتي يتم تضمين محتوياتها في هذا الطلب كمراجع بأكملها). يتم كذلك تناول طفرات الحمض الأميني والتي تثبت بنية جسم مضاد، مثل S228P (تسمية EU، S241P بتسمية Kabat) في IgG4 بشري. يمكن أن يتم وصف نوع مماثل من التغييرات والتي يتم استخدامها على الجلوبيولين المناعي الفأري، أو من أنواع أخرى والتي يمكن أن تقلل هذه الوظائف أو تغني عنها.

في نموذج، تعد الأحماض الأميني فقط في جزيء الجسم المضاد عبارة عن أحماض نووية قياسية. في نموذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على الأحماض الأمينية الناشئة بشكل طبيعي؛ النظائر، المشتقات ومجانسات منها؛ نظائر حمض أميني بها سلاسل جانبية بصورة متغيرة؛ و/أو جميع الأيزومرات الفراغية لأي من أي مما سبق. يمكن أن يشتمل جزيء الجسم المضاد على أيزومرات D- أو L- ضوئية من الأحماض الأمينية ومحاكيات الببتيد .

يمكن أن يكون بولي ببتيد من جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب خطيًا أو متفرعًا، يمكن أن يشتمل على أحماض أمينية معدلة، ويمكن أن تتم مقاطعته بالأحماض غير الأمينية. يمكن كذلك أن يتم تعديل جزيء الجسم المضاد؛ على سبيل المثال، بواسطة تكوين رابطة من ثنائي الكبريتيد، معالجة بإدخال مجموعة الجليكوزيل، المعالجة بإدخال الشحم، المعالجة بإدخال مجموعة الأسيتيل، المعالجة بإدخال مجموعة الفوسفوريل، أو أي معالجة أخرى، مثل الترافق مع مكون ترقيم. يمكن أن يتم إنتاج البولي ببتيد المعزول من مصادر طبيعية، بواسطة التقنيات الناتجة عن عودة الارتباط الجيني من عائل حقيقي النواة أو بدائي النواة، أو يمكن أن يكون منتج إجراءات تخليقية.

يمكن أن يتم استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب بمفرده في صورة غير مترافقة، أو يمكن أن يتم ربطه بمادة، مثل، توكسين أو جزء toxin or moiety (مثل، عقار علاجي؛ إشعاع باعث لمركب؛ جزيئات من أصل نباتي، فطري، أو بكتيري؛ أو بروتين حيوي مثل، توكسين بروتين protein toxin أو جسيم مثل، جسيم فيروسي ناتج عن عودة الارتباط الجيني recombinant viral particle ، مثل، من خلال بروتين طلاء فيروسي viral coat protein. على سبيل المثال، يمكن أن يتم إقران الجسم المضاد لـ APRIL بنظير تفاعلي إشعاعي مثل بواعث α، β، أو γ، أو باعث β وγ.

يمكن أن يتم تحويل جزيء الجسم المضاد للصورة المشتقة أو ربطه بجزيء وظيفي آخر (مثل، ببتيد أو بروتين آخر). كما هو موصوف في هذا الطلب، يعد جزيء الجسم المضاد "محول للصورة المشتقة" هو ذلك الذي تم تعديله. تتضمن طرق التحويل للصور المشتقة لكنها لا تنحصر في إضافة شق فلوري، نيوكليوتيد إشعاعي، توكسين، إنزيم أو جزيء ترابطي للألفة مثل بيوتين. وفقًا لذلك، من المقصود أن تتضمن جزيئات الجسم المضاد صور محولة للصورة المشتقة وبشكل

آخر معدلة من الأجسام المضادة الموصوفة في هذا الطلب، المتضمنة جزيئات الالتصاق المناعي. على سبيل المثال، يمكن أن يتم ربط جزيء الجسم المضاد بشكل وظيفي (بواسطة الإقران الكيميائي، الاندماج الوراثي، الاتحاد غير التساهمي أو بشكل آخر) بواحدة أو أكثر من الكيانات الجزيئية الأخرى، مثل جسم مضاد آخر (مثل، جسم مضاد ثنائي النوعية أو جسم مزدوج)، عامل قابل للكشف، توكسين، عامل صيدلاني، و/أو بروتين أو ببتيد يمكن أن يتدخل في ارتباط الجسم المضاد أو جزء جسم مضاد مع جزئ آخر مثل منطقة قلب ستريبتافيدين streptavidin أو علامة بولي هيستادين polyhistidine .

يتم إنتاج بعض أنواع جزيء الجسم المضاد المشتق بواسطة الربط التشابكي لاثنين أو أكثر من الأجسام المضادة (من النوع ذاته أو من أنواع مختلفة، مثل، لتكوين أجسام مضادة ثنائية النوعية). تتضمن الروابط التشابكية المناسبة تلك التي تعد ثنائية الوظيفة غير متجانسة، بها مجموعتي تفاعل مميزيتين منفصلتين بمباعد مناسب مثل، إستر m– ماليميدو بنزويل– N– هيدروكسي سكسينيميد m–maleimidobenzoyl–N–hydroxysuccinimide ester أو ثنائية الوظيفة متجانسة homobifunctional مثل، داي سكسينيميديل سوبيرات disuccinimidyl suberate . تتاح هذه الروابط من Pierce Chemical Company، Rockford، Ill.

تتضمن العوامل القابلة للكشف المفيدة التوضيحية الذي يمكن بها اشتقاق جزيء الجسم المضاد للدنْك derivatized أو ترقيمه labeled على مركبات مضيئة فلوريًا fluorescent ، والإنزيمات المختلفة، ومجموعات تعويضية، ومواد ومضية، ومواد مضيئة حيوية، ومواد مضيئة فلوريًا تشع ذرات معدنية، مثل، الإيروبيوم (Eu)europium، ومركبات لانثانيد anthanides أخرى، والمواد النشطة إشعاعيا (التي تم وصفها أعلاه). تتضمن العوامل القابلة للكشف المضيئة فلوريًا التوضيحية الفلوروسين fluorescein ، أيزو سيانات الفلوروسين fluorescein isothiocyanate ، والرودامين rhodamine ، كلوريد 5–داي ميثيل أمين–1–نافثالين سلفونيل 5dimethylamine–1–napthalenesulfonyl chloride ، وفيكو إيريثيرين phycoerythrin وما شابه ذلك. يمكن كذلك اشتقاق جسم مضاد باستخدام الإنزيمات القابلة للكشف، مثل الفوسفيتاز القلوي alkaline phosphatase ، وبيروكسيداز الفجل الحار horseradish peroxidase ، و–جلاكتوسيداز β–galactosidase ، أسيتيل كولين

إستيراز acetylcholinesterase ، أوكسيداز جلوكوز glucose oxidase وما شابه ذلك. وعندما يتم اشتقاق جسم مضاد باستخدام إنزيم قابل للكشف، يتم الكشف عنه بواسطة إضافة المواد الكاشفة الإضافية والتي يتم استخدام الإنزيم فيها لإنتاج منتج تفاعل يمكن الكشف عنه. على سبيل المثال، عندما يوجد العامل القابل للكشف من بيروكسيداز الفجل الحار، فإن إضافة بيروكسيد الهيدروجين hydrogen peroxide وداي أمينو بنزيدين diaminobenzidine تؤدي إلى منتج تفاعل ملون، يمكن الكشف عنه. يمكن كذلك أن يتم اشتقاق جزيء الجسم المضاد بمجموعة تعويضية مثل، ستريبتافيدين streptavidin /بيوتين biotin وأفيدين avidin /بيوتين biotin. على سبيل المثال، يمكن اشتقاق الجسم المضاد باستخدام بيوتين، أو يمكن الكشف عنه من خلال القياس غير المباشر من ارتباط الأفيدين avidin أو الستريبتافيدين streptavidin . تتضمن أمثلة المواد الفلورية المناسبة أمبيلفيرون umbelliferone ، الفلوروسين fluorescein ، وأيزو سيانات الفلوروسين fluorescein isothiocyanate ، والرودامين rhodamine ، داي كلورو تريازينيل أمين فلوروسين dichlorotriazinylamine fluorescein ، وكلوريد دينسيل dansyl chloride، أو فيكو إيرثيرين phycoerythrin ؛ يتضمن مثال من المادة المانحة للضوء على ليومينول luminol ؛ وتتضمن أمثلة المواد المضئية الحيوية لويسيفيراز bioluminescent materials ، ليوسيفيرين luciferase ، وأكيورين aequorin.

يمكن أن يتم استخدام جزيئات الجسم المضاد المرقمة، على سبيل المثال، بشكل تشخيصي و/أو تجريبي في عدد من السياقات، المتضمنة (1) لعزل مولد ضد محدد سلفًا بواسطة التقنيات القياسية، مثل كروماتوجراف الألفة أو الترسيب المناعي؛ (2) للكشف عن مولد ضد محدد سلفًا (مثل، في ناتج تتحلل خلوي أو سائل طافٍ بالخلية) من أجل تقييم تكرار التعبير الوراثي عن البروتين ونمطه؛ (3) لمراقبة مستويات البروتين في نسيج كجزء من إجراء الاختبار المعملي، مثل، لتحديد فعالية نظام معالجة محدد.

يمكن أن يتم ترافق جزيء الجسم المضاد بكيان جزيئي آخر، بشكل معتاد مرقم أو عامل أو جزء علاجي (مثل، مضاد للميكروبات (مثل، مضاد للبكتيريا أو مبيد للبكتيريا)، عامل معدل مناعيًا، عامل استثاري للمناعة، سمي خلوي، أو ثابت خلويًا). يمكن أن يتم استخدام النظائر النشطة الإشعاعية في تطبيقات تشخيصية أو علاجية. يمكن استخدام المركبات النشطة إشعاعياً في

تشخيص الاستخدامات العلاجية. تتضمن النظائر النشطة إشعاعيًا التي يمكن أن يتم إقرانها بجزيئات الأجسام المضادة، لكنها لا تنحصر في، بواعث α-، β-، أو γ-، أو بواعث β- وγ-. تتضمن النظائر النشطة إشعاعيًا المذكورة، لكنها لا تنحصر في اليود iodine (I131 أو I125)، الإتريوم yttrium (Y90)، لوتيشيوم lutetium (Lu177)، الأكيتينوم actinium (Ac225)، الباراسيوديوميوم praseodymium ، الأستاتين astatine (At211)، الرينيوم rhenium (Re186)، البزموث bismuth (Bi212 أو Bi213)، الإنديوم indium (In111)، التيكنتيوم technetium (99 mTc)، الفوسفور phosphorus (P32)، الروديوم rhodium (Rh188)، الكبريت sulfur (S35)، الكربون carbon (C14)، التريتيوم tritium (H3)، الكروم chromium (Cr51)، الكلور chlorine (Cl36)، الكوبالت cobalt (Co57 أو Co58)، الحديد iron (Fe59)، السيلينيوم selenium (Se75)، أو الجاليوم gallium (Ga67). تتضمن النظائر الإشعاعية المفيدة كعوامل علاجية الإتريوم yttrium(Y90)، اللوتيشيوم lutetium (Lu177)، الأسيتينيوم actinium (Ac225)، الباراسيوديوميوم، الأستاتين praseodymium, astatine (At211)، الرينيوم rhenium (Re186)، البزموث bismuth (Bi212 أو Bi213)، والروديوم rhodium (Rh188). تتضمن النظائر المشعة المفيدة في صورة مرقمات، مثل، للاستخدام في صور التشخيص، اليود (I131 أو I125)، الإنديوم (In111)، التيكنيتيوم (Tc99m)، الفوسفور (P32)، الكربون (C14)، والتريتيوم tritium (H3)، أو واحدة أو أكثر من النظائر العلاجية الواردة أعلاه.

يوفر الكشف الحالي جزيئات جسم مضاد مرقمة إشعاعيًا وطرق ترقيمها. في نموذج، يتم الكشف عن طريقة ترقيم جزيء الجسم المضاد. تتضمن الطريقة تلامس جزيء جسم مضاد، مع عامل خلابي، بما ينتج جسم مضاد مترافق. يتم الترقيم الإشعاعي للجسم المضاد المترافق بنظير إشعاعي، مثل، 111الإنديوم، 90الإتريوم و177لوتيشيوم، بما ينتج جزيء جسم مضاد مرقم.

في بعض الجوانب، يوفر هذا الكشف طريقة تصنيع جزيء الجسم المضاد تم الكشف عنه في هذا الطلب. تتضمن الطريقة: توفير مولد ضد، مثل، APRIL أو شظية منها؛ الحصول على جزيء الجسم المضاد الذي يرتبط بشكل نوعي بمولد الضد؛ تقييم فعالية لجزيء الجسم المضاد في تعديل نشاط مولد الضد و/أو كائن حي يعبر عن مولد الضد، مثل، APRIL. يمكن كذلك أن تتضمن

الطريقة إعطاء جزيء الجسم المضاد، يتضمن مشتق منه (مثل، جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر) إلى خاضع، مثل، بشري.

يوفر هذا الكشف جزيء حمض نووي معزول تشفر جزيء الجسم المضاد أعلاه، النواقل وخلايا العائل له. يتضمن جزيء الحمض النووي، لكنه لا ينحصر في، RNA، DNA جينومي و cDNA.

يتم وصف متواليات الحمض الأميني والنيوكليوتيد لجزيئات جسم مضاد توضيحية في الجداول 1 و2، على التوالي. يتم وصف متواليات الحمض الأميني لجزيئات جسم مضاد متوافقة مع البشر توضيحية إضافية في الجدول 5.

الجدول 1. يتم توفير متواليات الحمض الأميني للمنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة (VH) والمنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة (VL) للأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية كالتالي. يتم وضع خط أسفل CDRs، المحددة وفقًا لنظام Kabat، وكتابتها بخط سميك، بينما تتم كتابة CDRs المحددة وفقًا لنظام Chothia بخط مائل.

الجسم المضاد	السلسلة	متوالية الحمض الأميني	متوالية ذات رقم هوية	Chothia CDR		الم توالية ذات رقم هوية	Kabat CDR		الم توالية ذات رقم هوية
2218	VH	DVQLQESG PGLVKPSQ SLSLTCSVT	9	HCDR1	GYSI TSGY	1	HCDR1	SGYY WN	7

8	YISYDGYNNYNPSLKN	HCDR2	2	SYDGY	HCDR2	10	GYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGYNNYNPSLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCANYYDYEDWYFGVWGTGTTVTVSS	VL	
3	YYDYEDWYFGV	HCDR3	3	YYDYEDWYFGV	HCDR3				
4	RASESVSIIGTNSIH	LCDR1	4	RASESVSIIGTNSIH	LCDR1		DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK		
5	HASNLET	LCDR2	5	HASNLET	LCDR2				
6	LQSRKIPYT	LCDR3	6	LQSRKIPYT	LCDR3				

17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	19	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEASGYTFTDYTIHWVKQRSGQGLEWIGWIYPLRGSINYNEKFKDKATLTADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTTLTVSS	VH	24 19
18	WIYPLRGSINYNEKFKD	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
14	RASESVDNDGIRFMH	LCDR1	14	RASESVDNDGIRFMH	LCDR1	20	NIVMTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGIPARFSGSGSRTDFTLTINPVE	VL	
15	RASNLES	LCDR2	15	RASNLES	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

							TDDVATYY CQQSNKDP YTFGGGTK LELK		
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	283	QVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKA SGYTFTDY TIHWVRQA TGQGLEW MGWIYPLR GSINYAQK FQGRVTMT ANKSISTVY MELSSLRS EDTAVYFC ARHGAYYS NAFDYWG QGTLVTVS S	VH	2419-1305
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSP ATLSVSPG ERATLSCR ASESVDND	VL	

281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2		GIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK		
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	283	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWG	VH	2419-1306
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				

							QGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
285	RASTRAT	LCDR2	285	RASTRAT	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	283	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLR	VH	2419-1310
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				

13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3		GSINYAQKFQGRVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS		
314	KSSQSVDNDGIRFLH	LCDR1	314	KSSQSVDNDGIRFLH	LCDR1	316	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVDNDGIRFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
315	RASTRES	LCDR2	315	RASTRES	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	288	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYTIHWVRQMPGKGLEWMGWIYPLRGSINYSPSFQGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	VH	2419-0806
287	WIYPLRGSINYSPSFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQ	VL	
285	RASTRAT	LCDR2	285	RASTRAT	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

							SEDFAVYY CQQSNKDP YTFGGGTK VEIK		
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	289	QVQLVQSG AEVKKPGS SVKVSCKA SGYTFTDY TIHWVRQA PGQGLEW MGWIYPLR GSINYAQK FQGRVTITA DKSTSTAY MELSSLRS EDTAVYFC ARHGAYYS NAFDYWG QGTLVTVS S	VH	2419-0205
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSP ATLSVSPG ERATLSCR ASESVDND	VL	

281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2		GIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK		
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	291	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAEKFKGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWG	VH	2419-0406
290	WIYPLRGSINYAEKFKG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				

							QGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
285	RASTRAT	LCDR2	285	RASTRAT	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	317	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLR	VH	2419-0605
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				

13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3		GSINYAQKFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	288	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYTIHWVRQMPGKGLEWMGWIYPLRGSINYSPSFQGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	VH	2419-0805
287	WIYPLRGSINYSPSFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ	VL	
281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

							SEDFAVYY CQQSNKDP YTFGGGTK VEIK		
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	292	QVQLVQSG AEVKKPGA SVKVSCKA SGYTFTDY TIHWVRQA PGQGLEW MGWIYPLR GSINYAQK FQGRVTMT ADKSISTVY MELSRLRS DDTAVYYC ARHGAYYS NAFDYWG QGTLVTVS S	VH	2419-0105
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSP ATLSVSPG ERATLSCR ASESVDND	VL	

281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2		GIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK		
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	294	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWG	VH	2419-1204
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				

							QGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	295	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTLETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
293	RASTLET	LCDR2	293	RASTLET	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	294	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLR	VH	2419-1205
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				

13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3		GSINYAQKFQGRVTMTANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	284	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
281	RASNRET	LCDR2	281	RASNRET	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				

17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	294	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	VH	24 19 - 12 10
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				
314	KSSQSVDNDGIRFLH	LCDR1	314	KSSQSVDNDGIRFLH	LCDR1	316	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVDNDGIRFLHWYQQKPGQPPK	VL	
315	RASTRES	LCDR2	315	RASTRES	LCDR2				

16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3		LLIYRASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK		
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	296	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTMTADKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	VH	24-1406
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				

280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
285	RASTRAT	LCDR2	285	RASTRAT	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
17	DYTIH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	289	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRS	VH	2419-0206
282	WIYPLRGSINYAQKFQG	HCDR2	12	YPLRGS	HCDR2				
13	HGAYYSNAFDY	HCDR3	13	HGAYYSNAFDY	HCDR3				

							EDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS		
280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	280	RASESVDNDGIRFLH	LCDR1	286	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	VL	
285	RASTRAT	LCDR2	285	RASTRAT	LCDR2				
16	QQSNKDPYT	LCDR3	16	QQSNKDPYT	LCDR3				
27	SYGIN	HCDR1	21	GYTFTSY	HCDR1	29	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKT	VH	2621

28	YIYIGNGYAEYNERFKG	HCDR2	22	YIGNGY	HCDR2		SGYTFTSYGINWVKQRPGQGLEWIGYIYIGNGYAEYNERFKGKATLTSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCALYYPWFTYWGQGTLVTVSA		
23	YYPWFTY	HCDR3	23	YYPWFTY	HCDR3				
24	RASENIYSYLA	LCDR1	24	RASENIYSYLA	LCDR1	30	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGNYYCQHHYDTPFTFGGGTKLEIK	VL	
25	NAKTLAE	LCDR2	25	NAKTLAE	LCDR2				
26	QHHYDTPFT	LCDR3	26	QHHYDTPFT	LCDR3				

37	SYDVF	HCDR1	21	GYTFTSY	HCDR1	39	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTSGYTFTSYDVFWVKQRPGQGLEWIGWIYPRDSSTKYNEKFKGKATLTVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCAKEGYDYDKRGFDYWGQGTTLTVSS	VH	29 22
38	WIYPRDSSTKYNEKFKG	HCDR2	32	YPRDSS	HCDR2				
33	EGYDYDKRGFDY	HCDR3	33	EGYDYDKRGFDY	HCDR3				
34	KASQSVSFAGTNLMH	LCDR1	34	KASQSVSFAGTNLMH	LCDR1	40	DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQSVSFAGTNLMHWYQQRPGQQP	VL	
35	RASNLEP	LCDR2	35	RASNLEP	LCDR2				

36	QQSREYPWT	LCDR3	36	QQSREYPWT	LCDR3		KLLIYRASNLEPGVPTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQSREYPWTFGGGTKLEIK		
47	DYEMH	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	49	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQRFKGKAILTTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTRWNDGDYWGQGTTLTVSS	VH	3125
48	AIDPETGGTAYNQRFKG	HCDR2	42	DPETGG	HCDR2				
43	WNDGDY	HCDR3	43	WNDGDY	HCDR3				
44	KSSQSLLYS	LCDR1	44	KSSQSLLY	LCDR1	50	DVVMTQTPLSLSVTIGQ	VL	

	NGKTYLN			SNGKTYLN			PASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGGGTKLEIK		
45	QVSKLDP	LCDR2	45	QVSKLDP	LCDR2				
46	LQGTYYPYT	LCDR3	46	LQGTYYPYT	LCDR3				
57	GYFMN	HCDR1	51	GYSFTGY	HCDR1	59	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSFTGYFMNWVKQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQKFKGKATLTVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCASEGDGYY	VH	3327
58	RINPYNGDTFYNQKFKG	HCDR2	52	NPYNGD	HCDR2				
53	EGDGYYWYFDV	HCDR3	53	EGDGYYWYFDV	HCDR3				

							WYFDVWGAGTTVTVSS		
54	RASESVDNYGISFMN	LCDR1	54	RASESVDNYGISFMN	LCDR1	60	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPRTFGGGTKLEIK	VL	
55	AASNQGS	LCDR2	55	AASNQGS	LCDR2				
56	QQSKEVPRT	LCDR3	56	QQSKEVPRT	LCDR3				
64	DHEMH	HCDR1	61	GYTFTDH	HCDR1	66	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMHWVRQTPVHGLEWIGVIDPDTG	VH	35 25
65	VIDPDTGDTTYNQKFKG	HCDR2	62	DPDTGD	HCDR2				

63	WTGGDY	HCDR3	63	WTGGDY	HCDR3		DTTYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYWGHGTTLTVSS		
44	KSSQSLLYSNGKTYLN	LCDR1	44	KSSQSLLYSNGKTYLN	LCDR1	50	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGGGTKLEIK	VL	
45	QVSKLDP	LCDR2	45	QVSKLDP	LCDR2				
46	LQGTYYPYT	LCDR3	46	LQGTYYPYT	LCDR3				
64	DHEMH	HCDR1	61	GYTFTDH	HCDR1	66	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKA	VH	35 30

65	VIDPDTGDTTYNQKFKG	HCDR2	62	DPDTGD	HCDR2		SGYTFTDHEMHWVRQTPVHGLEWIGVIDPDTGDTTYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYWGHGTTLTVSS		
63	WTGGDY	HCDR3	63	WTGGDY	HCDR3				
67	KSSQSLLYSDGKTYLN	LCDR1	67	KSSQSLLYSDGKTYLN	LCDR1	70	DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGTYYP	VL	
45	QVSKLDP	LCDR2	45	QVSKLDP	LCDR2				
46	LQGTYYPYT	LCDR3	46	LQGTYYPYT	LCDR3				

							YTFGSGTK LEIK		
99	IYDVH	HC DR 1	93	GFSL TIY	HC DR 1	101	QVQLKESG PGLVAPSQ SLSITCTVS GFSLTIYDV HWVRQSP GKGLEWLG VIWSDGST DYNAAFISR LSISKDNSK SQVFFKMN SLQADDTAI YYCARNWV DQAWFAY WGQGTLVT VSA	VH	4035
100	VIWSD GSTD YNAAF IS	HC DR 2	94	WSD GS	HC DR 2				
95	NWVD QAWF AY	HC DR 3	95	NWV DQA WFAY	HC DR 3				
96	RASK NIYSY LA	LCD R1	96	RASK NIYS YLA	LCD R1	102	DIQMTQSP ASLSASVG ETITITCRA SKNIYSYLA WYQQKQG	VL	
97	NAKTL PE	LCD R2	97	NAKT LPE	LCD R2				

98	QHHYGTPLT	LCDR3	98	QHHYGTPLT	LCDR3		KSPQLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPLTFGAGTKLELK		
99	IYDVH	HCDR1	93	GFSLTIY	HCDR1	225	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	VH	4035-0622
273	VIWSDGSTDYNPSLKS	HCDR2	94	WSDGS	HCDR2				
95	NWVDQAWFAY	HCDR3	95	NWVDQAWFAY	HCDR3				

96	RASKNIYSYLA	LCDR1	96	RASKNIYSYLA	LCDR1	229	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	VL	
97	NAKTLPE	LCDR2	97	NAKTLPE	LCDR2				
98	QHHYGTPLT	LCDR3	98	QHHYGTPLT	LCDR3				
109	DYTIN	HCDR1	103	GYIFTDY	HCDR1	111	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAAGYIFTDYTINWVKQSPGQGLEWIGWIYPGSGNRKYNDKFKGKATMTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCA	VH	3934
110	WIYPGSGNRKYNDKFKG	HCDR2	104	YPGSGN	HCDR2				
105	ESNYVGYYAMDY	HCDR3	105	ESNYVGYYAMDY	HCDR3				

							RESNYVGYYAMDYWGQGTSVTVSS		
106	RSSQSVVNSNGNTYLE	LCDR1	106	RSSQSVVNSNGNTYLE	LCDR1	112	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSVVNSNGNTYLEWYLQKPGQSPNLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK	VL	
107	KVSNRFS	LCDR2	107	KVSNRFS	LCDR2				
108	FQGSHVPWT	LCDR3	108	FQGSHVPWT	LCDR3				
119	NYWIG	HCDR1	113	GYTFTNY	HCDR1	121	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWI	VH	3833
120	DIYPGGIGGG	HCDR2	114	YPGGIGGGY	HCDR2				

	YTKYNEKFKG						GDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSRSETGRAMDYWGQGTSVTVSS		
115	SETGRAMDY	HCDR3	115	SETGRAMDY	HCDR3				
116	KASQDINKYIA	LCDR1	116	KASQDINKYIA	LCDR1	122	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLKPGIPSRFSGSGSGRDYSFSISDLEPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	VL	
117	YTSTLKP	LCDR2	117	YTSTLKP	LCDR2				
118	LQYDNLNT	LCDR3	118	LQYDNLNT	LCDR3				
129	DYNIY	HCDR1	123	GYSFTDY	HCDR1	131	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKA	VH	3631

130	YIDPSNGGPGYNQKFRG	HCDR2	124	DPSNGG	HCDR2		SGYSFTDYNIYWVKQSHGKSLEWIGYIDPSNGGPGYNQKFRGKATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNYGSGTMDYWGQGTSVTVSS		
125	RDNYGSGTMDY	HCDR3	125	RDNYGSGTMDY	HCDR3				
126	KASQNVGTDVS	LCDR1	126	KASQNVGTDVS	LCDR1	132	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWASNRFTGVPDRFIGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCEQYSIYPLTFGAGTKLELK	VL	
127	WASNRFT	LCDR2	127	WASNRFT	LCDR2				
128	EQYSIYPLT	LCDR3	128	EQYSIYPLT	LCDR3				

138	DDNMY	HCDR1	133	GYSFTDD	HCDR1	140	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDDNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPLNGGTGYNQKFKGKATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNYATGTMDYWGQGTSVTVSS	VH	3732
139	YIDPLNGGTGYNQKFKG	HCDR2	134	DPLNGG	HCDR2				
135	RDNYATGTMDY	HCDR3	135	RDNYATGTMDY	HCDR3				
136	KASKNVGTDVS	LCDR1	136	KASKNVGTDVS	LCDR1	141	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASKNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWASNRFTGVPDRFTGSGSGTDFTLTINNVQSE	VL	
127	WASNRFT	LCDR2	127	WASNRFT	LCDR2				
137	EQYSSYPLT	LCDR3	137	EQYSSYPLT	LCDR3				

							DLADYFCEQYSSYPLTFGAGTKLELK		
149	DYNMD	HCDR1	11	GYTFTDY	HCDR1	151	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNIYPINGYTGYNQRFKNKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCARDSNYVGWYFDVWGAGTTVTVSS	VH	4338
150	NIYPINGYTGYNQRFKN	HCDR2	142	YPINGY	HCDR2				
143	DSNYVGWYFDV	HCDR3	143	DSNYVGWYFDV	HCDR3				
144	RSSQSLVHSNGNTYLH	LCDR1	144	RSSQSLVHSNGNTYLH	LCDR1	152	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHS	VL	

107	KVSNRFS	LCDR2	107	KVSNRFS	LCDR2		NGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDRFSGSGSGTDFTFKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK		
145	SQSTHVPRT	LCDR3	145	SQSTHVPRT	LCDR3				
146	RASKSVSTSGYSYMH	LCDR1	146	RASKSVSTSGYSYMH	LCDR1	153	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYFTSDLEPGVPARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGGTKLEIK	VL	
147	FTSDLEP	LCDR2	147	FTSDLEP	LCDR2				
148	QHSRELPYP	LCDR3	148	QHSRELPYP	LCDR3				

159	DYYIN	HCDR1	154	GYTFADY	HCDR1	161	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFADYYINWVKQRPGQGLEWIGWIFPGSGSTYYNEKFKGKATLTVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTSVTVSS	VH	4540
160	WIFPGSGSTYYNEKFKG	HCDR2	155	FPGSGS	HCDR2				
156	GDSGRAMDY	HCDR3	156	GDSGRAMDY	HCDR3				
116	KASQDINKYIA	LCDR1	116	KASQDINKYIA	LCDR1	162	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQSGIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDNA	VL	
157	YTSTLQS	LCDR2	157	YTSTLQS	LCDR2				
158	LQYDNLLT	LCDR3	158	LQYDNLLT	LCDR3				

							TYYCLQYD NLLTFGAG TKLELK		
276	DYYMN	HCDR1	154	GYTFADY	HCDR1	258	QVQLVQSG AELKKPGA SVKVSCKA SGYTFADY YMNWVRQ APGQGLE WMGWIFP GSGSTYYN QKFQGRVT MTVDKSSS TAYMELSR LRSDDTAV YYCARGDS GRAMDYW GQGTLVTV SS	VH	4540-063
277	WIFPG SGSTY YNQK FQG	HCDR2	155	FPGS GS	HCDR2				
156	GDSG RAMD Y	HCDR3	156	GDSG RAMD Y	HCDR3				
274	QASQ DINKY LA	LCDR1	274	QASQ DINK YLA	LCDR1	261	DIQMTQSP SSLSASVG DRVTITCQA SQDINKYLA WYQHKPG	VL	
275	YTSTL ET	LCDR2	275	YTST LET	LCDR2				

158	LQYDNLLT	LCDR3	158	LQYDNLLT	LCDR3		KAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK		
159	DYYIN	HCDR1	154	GYTFADY	HCDR1	256	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	VH	4540-033
278	WIFPGSGSTYYAQKLQG	HCDR2	155	FPGSGS	HCDR2				
156	GDSGRAMDY	HCDR3	156	GDSGRAMDY	HCDR3				

274	QASQDINKYLA	LCDR1	274	QASQDINKYLA	LCDR1	261	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	VL	
275	YTSTLET	LCDR2	275	YTSTLET	LCDR2				
158	LQYDNLLT	LCDR3	158	LQYDNLLT	LCDR3				
169	DYDVH	HCDR1	163	GFSLTDY	HCDR1	171	QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYDVHWVRQSPGKGLEWLGVIWNDGSTDYNTAFISRLTISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARN	VH	4237
170	VIWNDGSTDYNTAFIS	HCDR2	164	WNDGS	HCDR2				
165	NWYGGYWFAY	HCDR3	165	NWYGGYWFAY	HCDR3				

							WYGGYWF AYWGQGTL VTVSA		
166	RSSE NIYSY LA	LCD R1	166	RSSE NIYS YLA	LCD R1	172	DIQMTQSP ASLSASAG ETVTITCRS SENIYSYLA WYQQKQG KSPQLLVY NANALAEG VPSRFSGS GSVTQFSL KINSLQPED FGSYYCQH HYGTPFTF GSGTKLEIK	VL	
167	NANAL AE	LCD R2	167	NANA LAE	LCD R2				
168	QHHY GTPFT	LCD R3	168	QHHY GTPF T	LCD R3				
269	GYNM N	HC DR 1	266	DYSF TGY	HC DR 1	271	EIQLQQSG AELVKPGA SVKISCKAS DYSFTGYN MNWVMQS HGKSLEWI GNIHPYYG	VH	4439
270	NIHPY YGGT SFNQ KFMG	HC DR 2	267	HPYY GG	HC DR 2				

268	ERSNFHALDY	HCDR3	268	ERSNFHALDY	HCDR3		GTSFNQKFMGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARERSNFHALDYWGQGTSVTVSS		
146	RASKSVSTSGYSYMH	LCDR1	146	RASKSVSTSGYSYMH	LCDR1	272	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYFTSDLEPGVPARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGGTKLEIK	VL	
147	FTSDLEP	LCDR2	147	FTSDLEP	LCDR2				
148	QHSRELPYP	LCDR3	148	QHSRELPYP	LCDR3				

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، اثنتين أو ثلاث CDRs من مناطق VH بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، 4439، أو 4237)، باستخدام تعريفات Kabat أو Chothia لـ CDRs. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، اثنتين أو ثلاث CDRs من مناطق VL بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، 4439، أو 4237)، باستخدام تعريفات Kabat أو Chothia لـ CDRs. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين أو ثلاثة) CDRs بمناطق VH و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين أو ثلاثة) CDRs بمناطق VL بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، 4439، أو 4237)، باستخدام تعريفات Kabat أو Chothia لـ CDRs.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، أو اثنين، أو ثلاث VH CDRs موصوفة في الجدول 1 أو 5. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، أو اثنين، أو ثلاث VL CDRs موصوفة في الجدول 1 أو 5. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين أو ثلاثة) VH CDRs و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين أو ثلاثة) VL CDRs موصوفة في الجدول 1 أو 5.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، اثنين، ثلاثة، أو أربعة إطارات بمناطق VH بجزيء جسم مضاد موصوف في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة، اثنين، ثلاثة، أو أربعة إطارات بمناطق VL بجزيء جسم مضاد موصوف في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين، ثلاثة، أو أربعة) إطارات بمناطق VH و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، اثنين، ثلاثة، أو أربعة) إطارات بمناطق VL بجزيء جسم مضاد موصوف في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-

1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 1 أو 5 (على سبيل المثال، أي من الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2419-0105، 2419-0205، 2419-0206، 2419-0406، 2419-0605، 2419-0805، 2419-0806، 2419-1204، 2419-1205، 2419-1210، 2419-1305، 2419-1306، 2419-1310، 2419-1406، 2922، 3327، 3530، 3525، 3125، 2621، 4035، 4035-062، 3934، 3833، 3631، 3732، 4338، 4540، 4540-063، 4540-033، 4439، أو 4237).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5، أو متوالية حمض أميني مطابقة لها إلى حدٍ كبير. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5، أو متوالية حمض أميني مطابقة لها إلى حدٍ كبير. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة بها متوالية الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5 (أو متوالية حمض أميني مطابقة لها إلى حدٍ كبير) ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بها متواليات الحمض الأميني الموصوفة في الجدول 1 أو 5 (أو متوالية حمض أميني مطابقة لها إلى حدٍ كبير).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد موصوفة في الجدول 2، أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد موصوفة في الجدول 2، أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد موصوفة في الجدول 2 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير) ومنطقة متغيرة بسلسلة خفيفة مشفرة بواسطة متوالية نيوكليوتيد موصوفة في الجدول 2 (أو متوالية نيوكليوتيد مطابقة لها إلى حدٍ كبير).

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة. في أحد النماذج، تكون المنطقة الثابتة بالسلسلة الثقيلة عبارة عن منطقة ثابتة IgG1، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 320–322، أو جزء وظيفي منها. في نموذج آخر، تكون المنطقة الثابتة بالسلسلة الثقيلة عبارة عن منطقة ثابتة IgG2، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 323–326، أو جزء وظيفي منها. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة ومنطقة ثابتة بسلسلة خفيفة. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة، منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة، وثقيلة والمناطق المتغيرة ذات السلسلة الخفيفة بجزيء جسم مضاد موصوف في الجدول 1 أو 5. في نماذج معينة، يشتمل جزيء الجسم

المضاد على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة، منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة، ومناطق متغيرة التي تشتمل على واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة، أو ستة CDRs بجزيء جسم مضاد موصوف في الجدول 1 أو 5.

تم وصف المناطق الثابتة بالسلسلة الثقيلة النموذجية أدناه.

مناطق IgG1 ثابتة نموذجية

>IGHG1*01

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 320)

>IGHG1*03

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 321)

>IGHG1*04

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLV
KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 322)

مناطق IgG2 ثابتة نموذجية

>IGHG2*01

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 323)

>IGHG2*02

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 324)

>IGHG2*04

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 325)

>IGHG2*06

STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK
CCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYK
CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (المتوالية ذات رقم هوية: 326)

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع،

متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1

بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 296. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 286. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 296 وVL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 286.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 313. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 306. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 313 وVL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 306.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة ثقيلة بـ IgG2، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 323-326.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 285؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 289. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل

على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 286. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 289 و VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 286.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 308. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 305. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 308 و VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 306.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة ثقيلة بـ IgG2، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 323-326.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 281؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 11؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 12؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 281؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 281؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة

المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 17؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 282؛ و HCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 13، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، و LCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 280؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 281؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 16.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 289. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 284. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 289 و VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 284.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 308. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 305. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 308 و VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 305.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة ثقيلة بـ IgG2، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 323-326.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، و HCDR3)، حيث تشتمل المنطقة

المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 93؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 94؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 95، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 96؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 97؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 98.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات

رقم هوية: 93؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 94؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 95، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من LCDR1 بالمتوالية ذات رقم هوية: 96؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 97؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 98.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو كلاً من:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: HCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 99؛ HCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 273؛ أو HCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 95، أو

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على واحد، اثنين، أو كل ما يلي: LCDR1 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على

الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 96؛ LCDR2 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني بهوية المتوالية رقم: 97؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية حمض أميني حيث تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، أو 3 وحدات حمض أميني بنائية من، أو بها على الأقل 85، 90، 95، 99 أو 100% تجانس مع، متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 98.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على:

(1) منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة (VH)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الثقيلة (HCDR1، HCDR2، وHCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة على: HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 99؛ HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 273؛ وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 95، و

(2) منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة (VL)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على ثلاث مناطق تحديد تكامل السلسلة الخفيفة (LCDR1، LCDR2، وLCDR3)، حيث تشتمل المنطقة المتغيرة بالسلسلة الخفيفة على: LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 96؛ LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 97؛ أو LCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 98.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 225. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 229. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 225 وVL يشتمل على متوالية الحمض الأميني من المتوالية ذات رقم هوية: 229.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 299. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد

على VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 300. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على VH مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 299 و VL مشفرة بواسطة حمض نووي يشتمل على متوالية النيوكليوتيد بالمتوالية ذات رقم هوية: 300.

في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد أيضاً على منطقة ثابتة بسلسلة ثقيلة من IgG1، على سبيل المثال، أي من هوية متوالية أرقام: 320-322.

في أحد النماذج، يكون لجزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، أو كل) من الخواص التالية: (أ) هو جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر؛ (ب) يرتبط بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 60 بيكو متر أو أقل، كما تم تحديده بواسطة ELISA؛ (ج) يثبط ربط APRIL بشري بـ TACI، على سبيل المثال، في المعمل، عند IC50 تبلغ 0.5 نانو متر أو أقل؛ (د) يثبط ربط APRIL بشري بـ BCMI، على سبيل المثال، في المعمل، عند IC50 تبلغ 0.6 نانو متر أو أقل؛ (هـ) هو IgG2κ؛ أو (و) به منطقة Fc مصممة لخفض النشاط المكمل. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، أو كل) CDRs، واحدة أو كلاً من المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة أو المناطق المتغيرة ذات السلسلة الخفيفة، أو واحدة أو كلاً من السلسلة الثقيلة أو السلسلة الخفيفة، من أي من جزيئات الجسم المضاد 2419-1406، 2419-0205، أو 2419-0206. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد مناسباً للاستخدام في علاج اضطراب في الكلى، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA. في نموذج آخر، يكون جزيء الجسم المضاد مناسباً للاستخدام في علاج سرطان، على سبيل المثال، ميلوما متعددة.

في أحد النماذج، يكون لجزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، أو كل) من الخواص التالية: (أ) هو جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر؛ (ب) يرتبط بـ APRIL بشري عند EC50 تبلغ 50 بيكو متر أو أقل، كما تم تحديده بواسطة ELISA؛ (ج) يثبط ربط APRIL بشري بـ TACI، على سبيل المثال، في المعمل، عند IC50 تبلغ 0.3 نانو متر أو أقل؛ (د) يثبط ربط APRIL بشري بـ BCMA، على سبيل المثال، في المعمل، عند IC50 تبلغ 0.2 نانو متر أو أقل؛ (هـ) هو IgG1κ؛ أو (و) له نشاط معادلة

BCMA أعلى، على سبيل المثال، له IC50 تبلغ 0.1 نانو متر أو أقل. في أحد النماذج، يشتمل جزيء الجسم المضاد على واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، أو كل) CDRs، واحدة أو كلاً من المنطقة المتغيرة بالسلسلة الثقيلة أو المناطق المتغيرة ذات السلسلة الخفيفة، أو واحدة أو كلاً من السلسلة الثقيلة أو السلسلة الخفيفة، من جزيء جسم مضاد 4035-062. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد مناسباً للاستخدام في علاج سرطان أو اضطراب مناعة ذاتية.

يمكن أن يكون لجزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب خواص مميزة متعددة. على سبيل المثال، يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد لعلاج، الوقاية من أو التشخيص الفعّال لاضطراب مرتبط بـ APRIL، على سبيل المثال، اضطراب موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على الارتباط، أو إلى حدٍ كبير الارتباط، بـ APRIL بشري وAPRIL فأري. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على الارتباط، أو إلى حدٍ كبير الارتباط، بـ APRIL بشري، لكن لا يكون قادر على الارتباط، أو إلى حدٍ كبير الارتباط بـ APRIL فأري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بألفة عالية، على سبيل المثال، مع ثابت تفكك (KD) أقل من حوالي 100 نانو متر، نمطياً حوالي 10 نانو متر، ونمطياً أكثر، حوالي 10-0.001 نانو متر، حوالي 10-0.01 نانو متر، حوالي 10-0.01 نانو متر، حوالي 5-0.01 نانو متر، حوالي 3-0.05 نانو متر، حوالي 1-0.1 نانو متر، أو أقوى، على سبيل المثال، أقل من حوالي 80، 70، 60، 50، 40، 30، 20، 10، 8، 6، 4، 3، 2، 1، 0.5، 0.2، 0.1، 0.05، 0.01، 0.005، أو 0.001 نانو متر. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بـ Koff أبطأ من 1 × 10-4، 5 × 10-5، أو 1 × 10-5ث-1. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بـ Kon أسرع من 1 × 410، 5 × 410، 1 × 510، أو 5 × 510 م-1 ث-1.

في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ TACI. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ TACI. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر

على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ BCMA. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ TACI وBCMA. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ TACI، لكن لا يكون قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ BCMA. في أحد النماذج، يكون جزيء الجسم المضاد قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ BCMA، لكن لا يكون قادر على تثبيط، أو إلى حدٍ كبير تثبيط، ربط APRIL بشري بـ TACI.

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ TACI بشري بمقدار 50% أو أكثر، على سبيل المثال، 60% أو أكثر، 70% أو أكثر، 80% أو أكثر، 85% أو أكثر، 90% أو أكثر، 95% أو أكثر، 96% أو أكثر، 97% أو أكثر، 98% أو أكثر، 99% أو أكثر، أو 100%، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب (على سبيل المثال، معادلة لعينة المقارنة بدون جسم مضاد).

في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري بمقدار 30% أو أكثر، على سبيل المثال، 40% أو أكثر، 50% أو أكثر، 60% أو أكثر، 70% أو أكثر، 80% أو أكثر، 85% أو أكثر، 90% أو أكثر، 95% أو أكثر، 96% أو أكثر، 97% أو أكثر، 98% أو أكثر، 99% أو أكثر، أو 100%، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب (على سبيل المثال، معادلة لعينة المقارنة بدون جسم مضاد).

في أحد النماذج، لا يثبط جزيء الجسم المضاد إلى حدٍ كبير ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري، على سبيل المثال، يثبط ربط APRIL بشري بـ BCMA بشري بواسطة أقل من 10%، كما تم تحديده بواسطة طريقة موصوفة في هذه الطلب (على سبيل المثال، معادلة لعينة المقارنة بدون جسم مضاد).

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بقمة لاصقة خطية أو بنيوية على APRIL. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بقمة لاصقة محفوظة بين APRIL بشري وAPRIL فأري. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد بقمة لاصقة موصوفة في هذه الطلب. في أحد

النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بنفس القمة اللاصقة، قمة لاصقة مشابهة، أو قمة لاصقة تداخل على APRIL، على هيئة جزيء جسم مضاد ثاني (على سبيل المثال، جسم مضاد أحادي النسيلة الموصوف في الجدول 1 أو 5). في أحد النماذج، جزيء يتقابل الجسم المضاد مع جزيء جسم مضاد ثاني (على سبيل المثال، جسم مضاد أحادي النسيلة الموصوف في الجدول 1 أو 5) للارتباط بـ APRIL.

في أحد النماذج، يربط جزيء الجسم المضاد، أو يربط إلى حدٍ كبير، واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة بـ APRIL كما هو معرف في الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 3. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على وحدات APRIL بنائية من مونومرين، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من الوحدات البنائية من مونومر A ومونومر B كما هو موضح في الجدول 3.

في أحد النماذج، يربط جزيء الجسم المضاد، أو يربط إلى حدٍ كبير، واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة بـ APRIL كما هو معرف في الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على واحدة أو

أكثر من وحدات APRIL بنائية من الحلقة C–D (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق C وD)، الحلقة G–H (على سبيل المثال، الحلقة التي تصل β–رقائق G وH)، أو كلاهما.

في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL بشري بالمواقع 105–114 و/ أو واحدة أو أكثر من (على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، أو كل) الوحدات البنائية من APRIL فأري بالمواقع 96–105.

في أحد النماذج، يربط جزيء الجسم المضاد، أو يربط إلى حدٍ كبير، واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة بـ APRIL كما هو معرف في الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7.

في أحد النماذج، يربط جزيء الجسم المضاد، أو يربط إلى حدٍ كبير، واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو أكثر، الوحدات البنائية داخل منطقة بـ APRIL كما هو معرف في الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من واحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8. في أحد النماذج، يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو يرتبط إلى حدٍ كبير، بقمة لاصقة حيث تتداخل مع قمة لاصقة تشتمل على أو تتكون من جميع الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8.

في أحد النماذج، تكون القمة اللاصقة عبارة عن قمة لاصقة بنيوية.

في أحد النماذج، لا يرتبط جزيء الجسم المضاد، أو لا يرتبط إلى حدٍ كبير، بواحدة، اثنين أو كل Asp129، Arg233، أو His203 من APRIL بشري.

في أحد النماذج، ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري) يثبط، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط نطاق CRD2 بـ TACI (على سبيل المثال، TACI بشري) بـ APRIL (على سبيل المثال، APRIL بشري). في نموذج آخر، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من وحدات APRIL البنائية من الجدول 3. في نموذج آخر أيضاً، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 4. في نموذج آخر أيضاً، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 7. في نموذج آخر أيضاً، يؤدي ربط جزيء الجسم المضاد بـ APRIL بشري، إلى تثبيط، أو تثبيط إلى حدٍ كبير، ربط TACI البشري، بواحدة أو أكثر، على سبيل المثال، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12، 13، 14، 15، 16، 17، 18، 19، 20، 21، 22، 23، 24، 25، أو كل من الوحدات البنائية لـ APRIL البشري من الجدول 8.

النماذج الحيوانية

يمكن تقييم جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب في الجسم الحي، على سبيل المثال، باستخدام نماذج حيوانية مختلفة. على سبيل المثال، يمكن استخدام نموذج حيوانية لاختبار فعالية جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب في تثبيط APRIL و/ أو في علاج أو الوقاية من اضطراب موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA. يمكن استخدام النماذج الحيوانية أيضاً، على سبيل المثال، للتحقق من أثار جانبية، قياس تركيزات جزيئات الجسم المضاد

في الموقع، توضيح العلاقات بين وظيفة APRIL واضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA).

تشتمل النماذج الحيوانية لاعتلال الكلية IgA النموذجية التي يمكن استخدامها لتقييم جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب على، بدون حصر، نموذج فأري ddY لالتهاب الكلية العفوي IgA (Imai et al. Kidney Int. 1985; 27(5):756-761)؛ نموج فأري يستخدم بروتينات خملة أو مسبب مرض فيروسي شائع على هيئة مستضد الحث (Emancipator et al. Curr. Protoc. Immunol. 2001 May; Chapter 15: Unit 15.11)، نموذج جرذ بواسطة مستضدات بروتين غير معدية (Emancipator et al. Curr. Protoc. Immunol. 2001 May; Chapter 15: Unit 15.11)؛ نموذج فأري مزمن لاعتلال الكلية المرتبط بمعقد مناعي IgA (Montinaro et al. Nephrol. Dial. Transplant. 1995; 10(11): 2035-2042)؛ فأر Gne M712T على هيئة نموذج لاعتلال الكبيبات البشري (Kakani et al. Am. J. Pathol. 2012; 180(4):1431-1440)؛ نموذج اعتلال الكلية IgA الفأري مع بروتين اندماج ببتيد MBP-20 (Zhang et al. Anat. Rec. (Hoboken). 2010; 293(10): 1729-1737)؛ ونموج فأري للتهاب الكلية بمعقد مناعي IgA (Rifai et al. J Exp Med. 1979; 150(5):1161-1173). تم وصف النماذج الحيوانية الأخرى لاعتلال الكلية IgA، على سبيل المثال، في Tomino et al. J. Nephrol. 2008; 21(4):463-467؛ Endo Ren. Fail. 1997; 19(3):347-371؛ و Rifai Kidney Int. 1987; 31(1):1-7.

تكون النماذج الحيوانية النموذجية للاضطرابات الأخرى الموصوفة هنا أيضاً معروفة في المجال.

تشتمل الأنواع النموذجية من الحيوانات التي يمكن استخدامها لتقييم جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب على، بدون حصر، فئران، جرذان، أرانب، خنازير غينيا، وقرود.

التركيبات الصيدلانية والأطقم

في بعض السمات، يقدم ذلك الكشف تركيبات، على سبيل المثال، تركيبات مقبولة صيدلانياً، حيث تتضمن جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد متوافق مع البشر موصوف هنا)، مصاغ بالترافق مع مادة حاملة مقبولة صيدلانياً.

على النحو المستخدم في هذه الطلب، تشتمل "مادة حاملة مقبولة صيدلانياً" على أي وكل المذيبات، وسائط التشتيت، العوامل متساوية التأثير وتأخير الامتصاص، وما شابه ذلك التي تكون متوافقة فسيولوجياً. يمكن أن تكون المادة الحاملة مناسبة للإعطاء عبر الوريد، داخل العضل، تحت الجلد، عن طريق غير معوي، عبر المستقيم، الحبل الشوكي، أو بشروي (على سبيل المثال، بالحقن أو التسريب). في نماذج معينة، يوجد أقل من حوالي 5%، على سبيل المثال، أقل من حوالي 4%، 3%، 2%، أو 1% من جزيئات الجسم المضاد في التركيبة الصيدلانية على هيئة تكتلات. في نماذج أخرى، يوجد على الأقل حوالي 95%، على سبيل المثال، على الأقل حوالي 96%، 97%، 98%، 98.5%، 99%، 99.5%، 99.8%، أو أكثر من جزيئات الجسم المضاد في التركيبة الصيدلانية على هيئة مونومرات. في بعض النماذج، يتم تحديد مستوى التكتلات أو المونومرات بواسطة كروماتوجراف، على سبيل المثال، كروماتوجراف إقصاء حجمي عالي الكفاءة (HP-SEC).

يمكن أن تكون التركيبات المذكورة في هذه الطلب في صور متنوعة. وتتضمن، على سبيل المثال، صور جرعة سائلة، شبه صلبة وصلبة، مثل المحاليل السائلة (على سبيل المثال، محاليل قابلة للحقن وقابلة للتسريب)، مشتتات أو معلقات، ليبوزومات، وتحاميل. تعتمد صورة مناسبة على طريقة الإعطاء المقررة والتطبيق العلاجي. تكون التركيبات المناسبة النمطية في صورة محاليل قابلة للحقن أو قابلة للتسريب. تكون إحدة نماذج الإعطاء المناسبة هي عن طريق غير معوي (على سبيل المثال، في الوريد، تحت الجلد، داخل الصفاق، في العضل). في بعض النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد بواسطة التسريب أو الحقن في الوريد. في نماذج معينة، يتم إعطاء الجسم المضاد بواسطة حقن في العضل أو تحت الجلد.

تشير المصطلحات "إعطاء عن طريق غير معوي" و"معطاة عن طريق غير معوي" على النحو المستخدم في هذه الطلب إلى طرق إعطاء بخلاف الإعطاء المعوي والموضعي، عادةً بواسطة الحقن، وتتضمن، بدون حصر، في الوريد، داخل العضل، داخل الشرايين، داخل القراب، داخل

المحفظة، داخل الحجاج، داخل القلب، داخل الأدمة، داخل الصفاق، داخل الرغامي، تحت الجلد، تحت البشرة، داخل المفصل، تحت المحفظة، تحت العنكبوتية، داخل النخاع، فوق الجافية وحقن وتسريب داخل القص.

يجب أن تكون التركيبات العلاجية نمطياً معقمة ومستقرة تحت ظروف التصنيع والتخزين. يمكن صياغة التركيبة على هيئة محلول، مستحلب دقيق، مشتت، ليبوزوم، أو بنية بترتيب آخر مناسبة لتركيز جسم مضاد عالي. يمكن تحضير محاليل قابلة للحقن معقمة عن طريق إدخال المركب الفعّال (أي، جسم مضاد أو جزء جسم مضاد) بالكمية المطلوبة في مذيب ملائم مع واحد أو توليفة من المكونات المعددة أعلاه، حسب الحاجة، يلي ذلك تعقيم مرشح. بصفة عامة، يتم تحضير المشتتات عن طريق تضمين المركب الفعّال في مادة ناقلة معقمة تحتوي على وسط مشتت قاعدي والمكونات الأخرى المطلوبة من تلك المعددة أعلاه. في حالة المساحيق المعقمة لتحضير المحاليل المعقمة القابلة للحقن، تكون طرق التحضير المفضلة هي تجفيف بالتفريغ وتجفيف بالتجميد حيث ينتج مسحوق من المكون زائد أي مكون مرغوب فيه إضافي من محلول منه مرشح معقم مسبقاً. يمكن حفظ التميع الملائم لمحلول، على سبيل المثال، باستخدام طلاء مثل ليسيثين، عن طريق حفظ حجم الجسيم المطلوب في حالة التشتت وباستخدام خوافض توتر سطحي. يمكن إجراء الامتصاص المستمر لتركيبات قابلة للحقن عن طريق تضمين في التركيبة عامل يؤخر الامتصاص، على سبيل المثال، أملاح مونو ستيارات وجيلاتين.

يمكن إعطاء جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب بواسطة مجموعة من الطرق. يكون العديد منها معروفاً في المجال، وبالنسبة لتطبيقات علاجية، وقائية، أو تشخيصية كثيرة، تكون طريقة/ نظام ملائم للإعطاء هي حقن أو تسريب في الوريد. على سبيل المثال، يمكن إعطاء جزيئات الجسم المضاد بواسطة تسريب في الوريد بمعدل أقل من 10 مجم/ دقيقة؛ بشكل مفضل أقل من أو يساوي 5 مجم/ دقيقة للوصول إلى جرعة حوالي 1 إلى 100 مجم/ م2، بشكل مفضل حوالي 5 إلى 50 مجم/ م2، حوالي 7 إلى 25 مجم/ م2 وبشكل مفضل أكثر، حوالي 10 مجم/ م2. كما سوف يدركه الممارس الماهر، سوف تتغير طريقة و/ أو نظام الإعطاء بناءً على النتائج المرغوب فيها. في نماذج معينة، يمكن تحضير المركب الفعّال باستخدام مادة حاملة سوف تحمي المركب ضد الإطلاق السريع، مثل صياغة إطلاق مقنن، بما في ذلك الغرسات، اللاصقات عبر

الأدمة، وأنظمة توصيل كبسولية دقيقة. يمكن استخدام البوليمرات القابلة للتدهور الحيوي، المتوافقة حيوياً، مثل إيثيلين ڤينيل أسيتات، بولي أنهيدريدات، حمض بولي جليكوليك، كولاجين، بولي أورثو إسترات، وحمض بولي لاكتيك. تم تقديم طرق كثيرة لتحضير تلك الصياغات في براءات اختراع أو بصفة عامة تكون معروفة لأولئك المهرة في المجال. انظر، على سبيل المثال، Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

في نماذج معينة، يمكن إعطاء جزيء جسم مضاد عبر الفم، على سبيل المثال، باستخدام مادة تخفيف خاملة أو مادة حاملة قابلة للأكل قابلة للتجميع. يمكن تضمين جزيء الجسم المضاد (ومكوناته الأخرى، حسب الرغبة) أيضاً في كبسولة جيلاتين بغلاف صلب أو لين، ضغطها في أقراص، أو تضمينها مباشرةً في نظام غذائي لخاضع. بالنسبة للإعطاء العلاجي عبر الفم، يمكن تضمين جزيء الجسم المضاد مع سواغات واستخدامها في صورة أقراص قابلة للهضم، أقراص شدقية، أقراص طبية، كبسولات، إكسيرات، معلقات، شربة، رقائق، وما شابه ذلك. ولإعطاء جزيء جسم مضاد بطريقة بخلاف إعطاء عن طريق غير معوي، يمكن أن يكون من الضروري طلاء المركب باستخدام، أو إعطاء المركب بشكل مشترك مع، مادة لمنع تعطيله. يمكن إعطاء التركيبات العلاجية، الوقائية، أو التشخيصية أيضاً باستخدام أجهزة طبية، ويكون العديد منها معروفاً في المجال.

تم تعديل أنظمة الجرعة لتوفير الاستجابة المرغوب فيها (على سبيل المثال، استجابة علاجية، أو وقائية، أو تشخيصية). على سبيل المثال، يمكن إعطاء بلعة واحدة، يمكن إعطاء عدة جرعات مقسمة بمرور الوقت أو يمكن خفض أو زيادة الجرعة بشكل نسبي كما هو مشار إليه بواسطة متطلبات الحالة العلاجية. يكون من المميز بصفة خاصة صياغة التركيبات عن طريق غير معوي في صورة وحدة جرعة لسهولة الإعطاء وانتظام الجرعة. تشير صورة وحدة الجرعة على النحو المستخدم في هذه الطلب إلى وحدات منفصلة مادياً مناسبة كجرعات وحدوية للخاضعين محل المعالجة؛ كل وحدة تحتوي على كمية محددة مسبقاً من المركب الفعّال المحسوبة لإنتاج التأثير العلاجي المرغوب فيه بالترافق مع المادة الحاملة الصيدلانية المطلوبة. يتم تخصيص وصف صور وحدة الجرعة بواسطة وتعتمد مباشرةً على (أ) الخصائص الفريدة لجزيء الجسم المضاد والتأثير

العلاجي، أو الوقائية، أو التشخيصي المحدد الذي سيتم تحقيقه، و(ب) القيود الطبيعية في مجال تركيب جزيء الجسم المضاد هذا لحساسية المعالجة في الأشخاص.

يكون نطاق نموذجي، غير حصري لكمية فعّالة علاجياً، أو وقائياً، أو تشخيصياً من جزيء جسم مضاد حوالي 0.1-50 مجم/ كجم وزن جسم خاضع، على سبيل المثال، حوالي 0.1-30 مجم/ كجم، على سبيل المثال، حوالي 1-30، 1-15، 1-10، 1-5، 5-10، أو 1-3 مجم/ كجم، على سبيل المثال، حوالي 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 15، 20، 30، 40، أو 50 مجم/ كجم. يمكن إعطاء جزيء الجسم المضاد بواسطة تسريب في الوريد بمعدل أقل من 10 مجم/ دقيقة، على سبيل المثال، أقل من أو يساوي 5 مجم/ دقيقة للوصول إلى جرعة حوالي 1 إلى 100 مجم/ م2، على سبيل المثال، حوالي 5 إلى 50 مجم/ م2، حوالي 7 إلى 25 مجم/ م2، على سبيل المثال، حوالي 10 مجم/ م2. يتم ملاحظة أن قيم الجرعة تتغير مع نوع وشدة الحالة الطبية التي سيتم تخفيفها. ويكون من المفهوم أيضاً أنه بالنسبة لأي خاضع معين، يجب تعديل أنظمة جرعة معينة بمرور الوقت وفقاً للاحتياجات الشخصية والحكم المهني للشخص الذي يعطي أو يشرف على إعطاء التركيبات، وأن نطاقات الجرعة المذكورة في هذه الطلب تكون نموذجية فقط ولا يقصد بها تقييد مجال أو ممارسة التركيبات المحمية.

يمكن أن تشتمل التركيبات الصيدلانية في هذه الطلب على "كمية فعّالة علاجياً"، "كمية فعّالة وقائياً"، أو "كمية فعّالة تشخيصياً" من جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب.

تشير "كمية فعّالة علاجياً" إلى كمية فعّالة، عند جرعات ولفترات زمنية ضرورية، لتحقيق النتيجة العلاجية المرغوب فيها. يمكن أن تتغير كمية فعّالة علاجياً من جزيء الجسم المضاد وفقاً لعوامل مثل حالة المرض، عمر، وجنس، ووزن الشخص، وقابلية الجسم المضاد أو جزء الجسم المضاد لتحفيز استجابة مرغوبة فيها في الشخص. تكون كمية فعّالة علاجياً أيضاً هي واحدة حيث بها يتوفق أي تأثير سام أو مضر لجزيء الجسم المضاد بواسطة التأثيرات المفيدة علاجياً. تثبط "جرعة فعّالة علاجياً" نمطياً متغير قابل للقياس بمقدار على الأقل حوالي 20%، على سبيل المثال، بواسطة على الأقل حوالي 40%، بواسطة على الأقل حوالي 60%، أو بواسطة على الأقل حوالي 80% بالنسبة للخاضعين غير المعالجين. يمكن أن يكون المتغير القابل للقياس، على سبيل المثال، عبارة عن بيلة دموية، بول ملون، بول رغوي، ألم، انتفاخ (استسقاء) في اليدين والقدم، أو

ضغط دم عالي. يمكن تقييم قابلية جزيء جسم مضاد لتثبيط متغير قابل للقياس في نظام نموذج حيواني تنبؤي للفعالية في علاج أو الوقاية من اعتلال الكلية IgA. على نحو بديل، يمكن تقييم هذه الخاصية للتركيبة عن طريق فحص قابلية جزيء الجسم المضاد لتثبيط APRIL، على سبيل المثال، بواسطة تجربة في المعمل.

تشير "كمية فعّالة وقائياً" إلى كمية فعّالة، عند جرعات ولفترات زمنية ضرورية، لتحقيق النتيجة الوقائية المرغوب فيها. نمطياً، بما أنه يتم استخدام جرعة وقائية في خاضع قبل أو عند مرحلة مبكرة من المرض، سوف تكون الكمية الفعّالة وقائياً أقل من كمية فعّالة علاجياً.

تشير "كمية فعّالة تشخيصياً" إلى كمية فعّالة، عند جرعات ولفترات زمنية ضرورية، لتحقيق نتيجة التشخيص المرغوب فيها. نمطياً، تكون كمية فعّالة تشخيصياً هي كمية حيث بها يمكن تشخيص اضطراب، على سبيل المثال، اضطراب موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA، في المعمل، خارج الجسم الحي، أو في الجسم الحي.

أيضاً ضمن ذلك الكشف يتم تقديم طقم يشتمل على جزيء جسم مضاد، موصوف هنا. يمكن أن يتضمن الطقم واحد أو أكثر من العناصر الأخرى بما في ذلك: تعليمات للاستخدام؛ كواشف أخرى، على سبيل المثال، ملصق، عامل علاجي، أو عامل مفيد لخلب، أو إقران بصورة أخرى، جزيء جسم مضاد بملصق أو عامل علاجي، أو تركيبة وقائية إشعاعية؛ أجهزة أو مواد أخرى لتحضير جزيء الجسم المضاد للإعطاء؛ مواد حاملة مقبولة صيدلانياً؛ وأجهزة أو مواد أخرى للإعطاء إلى خاضع.

الأحماض النووية

يقدم الكشف الحالي أيضاً أحماض نووية تشتمل على متواليات النيوكليوتيد تشفر جزيئات الجسم المضاد (على سبيل المثال، المناطق المتغيرة ذات السلسلة الثقيلة والخفيفة وCDRs بجزيئات الجسم المضاد)، كما هو موصوف في هذه الطلب.

على سبيل المثال، يصف الكشف الحالي حمض نووي أول وثاني يشفر المناطق المتغيرة ذات السلسلة الثقيلة والخفيفة، على التوالي، بجزيء جسم مضاد منتقى من واحدة أو أكثر من جزيئات الجسم المضاد التي تم الكشف عنها في هذه الطلب، على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد من

الجدول 1 أو 5، أو جزء من جزيء جسم مضاد، على سبيل المثال، المناطق المتغيرة بالجدول 2. يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر أي واحدة من متواليات الحمض الأميني في الجداول في هذه الطلب، أو متوالية مطابقة لها إلى حدٍ كبير (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، أو حيث تختلف بما لا يزيد عن 3، 6، 15، 30، أو 45 نيوكليوتيد من المتواليات الموضحة في الجداول في هذه الطلب).

في نماذج معينة، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحدة، أو اثنين، أو ثلاث CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة بها متوالية الحمض الأميني كما هي مذكورة في الجداول في هذه الطلب، أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو بها واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال، على سبيل المثال، مجموعات استبدال محفوظة). في بعض النماذج، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحدة، أو اثنين، أو ثلاث CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بها متوالية الحمض الأميني كما هي مذكورة في الجداول في هذه الطلب، أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو بها واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال، على سبيل المثال، مجموعات استبدال محفوظة). في بعض النماذج، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة، أو ستة CDRs من المناطق المتغيرة ذات السلسلة الثقيلة والخفيفة التي بها متوالية الحمض الأميني كما هي مذكورة في الجداول في هذه الطلب، أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو بها واحدة أو أكثر من مجموعات الاستبدال، على سبيل المثال، مجموعات استبدال محفوظة).

في نماذج معينة، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحدة، أو اثنين، أو ثلاث CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة ثقيلة بها متوالية النيوكليوتيد كما هي مذكورة في الجدول 2، متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف

الشديدة الموصوفة في هذه الطلب). في بعض النماذج، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحدة، أو اثنين، أو ثلاث CDRs من منطقة متغيرة بسلسلة خفيفة بها متوالية النيوكليوتيد كما هي مذكورة في الجدول 2، أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف الشديدة الموصوفة في هذه الطلب). في نماذج معينة، يمكن أن تشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد تشفر على الأقل واحد، اثنين، ثلاثة، أربعة، خمسة، أو ستة CDRs من المناطق المتغيرة ذات السلسلة الثقيلة والخفيفة التي بها متوالية النيوكليوتيد كما هي مذكورة في الجدول 2، أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف الشديدة الموصوفة في هذه الطلب).

في نماذج معينة، يشتمل الحمض النووي على متوالية نيوكليوتيد كما هي مذكورة في الجدول 2 أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف الشديدة الموصوفة في هذه الطلب). في بعض النماذج، يشتمل الحمض النووي على جزء من متوالية نيوكليوتيد كما هي مذكورة في الجدول 2 أو متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف الشديدة الموصوفة في هذه الطلب). يمكن أن يشفر الجزء، على سبيل المثال، منطقة متغيرة (على سبيل المثال، VH أو VL)؛ واحدة، أو اثنين، أو ثلاث أو أكثر CDRs؛ أو واحدة، اثنين، ثلاث، أو أربع أو أكثر من مناطق الإطار.

تشتمل الأحماض النووية التي تم الكشف عنها في هذه الطلب على ديوكسي ريبونيوكليوتيدات أو ريبونيوكليوتيدات، أو نظائرها. يمكن أن يكون البولي نيوكليوتيد إما أحادي الجديلة أو مزدوج الجديلة، وإذا كان أحادي الجديلة فيمكن أن يكون عبارة عن جديلة التشفير أو جديلة غير مشفرة (مضادة لاتجاه النسخ). يمكن أن يشتمل بولي نيوكليوتيد على نيوكليوتيدات معدلة، مثل نيوكليوتيدات ميثيلية ونظائر نيوكليوتيد. يمكن قطع متوالية النيوكليوتيدات بواسطة مكونات غير نيوكليوتيد. يمكن أن يكون البولي نيوكليوتيد معدل مرة أخرى بعد البلمرة، مثل عن طريق الترافق

مع مكون ترميز. يمكن أن يكون الحمض النووي عبارة عن بولي نيوكليوتيد معاود الارتباط الجيني، أو بولي نيوكليوتيد من أصل جينومي، cDNA، شبه مخلقة، أو مخلق حيث إما لا يظهر في الطبيعة أو يكون مرتبط ببولي نيوكليوتيد آخر في تجهيز غير طبيعي.

في بعض السمات، يصف الطلب خلايا مضيف ونواقل تحتوي على الأحماض النووية الموصوفة في هذه الطلب. يمكن أن توجد الأحماض النووية في ناقل أحادي أو نواقل منفصلة موجودة في نفس خلية المضيف أو خلية مضيف منفصلة، كما هو وصوف بتفصيل أكثر أدناه.

النواقل

يتم في هذه الطلب أيضاً تقديم نواقل تشتمل على متواليات النيوكليوتيد تشفر جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب.

في أحد النماذج، يشتمل الناقل على نيوكليوتيد يشفر جزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب، على سبيل المثال، كما هو وصوف في الجدول 1 أو 5. في نموذج آخر، يشتمل الناقل على متوالية نيوكليوتيد موصوفة في هذه الطلب، على سبيل المثال، في الجدول 2. تشتمل النواقل على، بدون حصر، فيروس، بلازميد، كوزميد، خلية آكلة لامدا أو كروموزوم خميرة صناعية (YAC).

يمكن استخدام أنظمة ناقل متعددة. على سبيل المثال، تستخدم إحدى فئات النواقل عناصر DNA حيث يتم اشتقاقها من فيروسات حيوانية مثل، على سبيل المثال، فيروس الورم الحليمي البقري، فيروس التورم، فيروس غداني، فيروس لقاح، فيروسة عصوية، فيروسات قهقرية (فيروس Rous Sarcoma، MMTV أو MOMLV) أو فيروس SV40. تستخدم فئة أخرى من النواقل عناصر RNA مشتقة من فيروسات RNA مثل فيروس Semliki Forest virus، فيروس Eastern Equine Encephalitis و Flaviviruses.

على نحو إضافي، يمكن اختيار الخلايا التي تكون تدمج بشكل مستقر DNA في كروموزوماتها عن طريق إدخال واحد أو أكثر من المرمزات التي تسمح باختيار خلايا المضيف المصابة. يمكن أن يوفر المرمز، على سبيل المثال، صنوية بروتونية لمضيف ذو عوز غذائي، مقاومة للمبيدات الحيوية (على سبيل المثال، مضادات حيوية)، أو مقاومة للمعادن الثقيلة مثل النحاس، أو ما شابه ذلك. يمكن أن يكون المرمز القابل للاختيار إما مرتبط مباشرةً بمتواليات DNA التي سيتم التعبير

عنها، أو تم إدخاله في نفس الخلية بواسطة التحويل الكورتانين. يمكن أن تكون العناصر الإضافية مطلوبة أيضاً للتخليق المثالي لـ mRNA. يمكن أن تشتمل هذه العناصر على إشارات لصق، بالإضافة إلى معززات انتساخ، محسنات، وإشارات توقف.

بمجرد تجهيز ناقل التعبير الوراثي أو متوالية DNA تحتوي على البنيات للتعبير الوراثي، يمكن نقل أو إدخال نواقل التعبير الوراثي في خلية مضيف ملائمة. يمكن استخدام تقنيات مختلفة لتحقيق ذلك،، مثل، على سبيل المثال، انصهار خلية غير نوعية، ترسيب فوسفات كالسيوم، النقل الكهربي، تنبيغ فيروسي قهقري، نقل فيروسي، قذف جين، نقل بأساس دهني أو تقنيات تقليدية أخرى. في حالة انصهار الخلية غير النوعية، تنمو الخلايا في وسائط ويتم فحصها لتحديد النشاط الملائم.

تكون الطرق والظروف الخاصة بزراعة الخلايا المصابة الناتجة ولاستخراج جزيء الجسم المضاد المنتج معروفة لأولئك المهرة في المجال، ويمكن أن تتغير أو يتم تحسينها بناءً على ناقل التعبير الوراثي المحدد وخلية المضيف من الثدييات المستخدمة، بناءً على الوصف الحالي.

الخلايا

يقدم الكشف الحالي أيضاً (على سبيل المثال، خلايا مضيف) تشتمل على حمض نووي يشفر جزيء جسم مضاد كما هو موصوف في هذه الطلب. على سبيل المثال، يمكن أن تشتمل خلايا المضيف على جزيء حمض نووي بها متوالية نيوكليوتيد موصوفة في الجدول 2، متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها، و/ أو قادرة على التهجين تحت الظروف الشديدة الموصوفة في هذه الطلب)، أو جزء من أحد الأحماض النووية المذكورة. على نحو إضافي، يمكن أن تشتمل خلايا المضيف على جزيء حمض نووي يشفر متوالية حمض أميني للجدول 1 أو 5، متوالية مناظرة إلى حدٍ كبير لها (على سبيل المثال، متوالية على الأقل حوالي 80%، 85%، 90%، 95%، 99% أو أكثر تطابق لها)، أو جزء من إحدى المتواليات المذكورة.

في بعض النماذج، يتم تصميم خلايا المضيف وراثياً لتشتمل على أحماض نووية تشفر جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب.

في نماذج معينة، يتم تصميم خلايا المضيف وراثياً باستخدام مجموعة تعبير وراثي. يشير التعبير "مجموعة تعبير وراثي"، إلى متواليات النيوكليوتيد، حيث تكون قادرة على التأثير على التعبير عن جين في مضيفين متوافقين مع هذه المتواليات. يمكن أن تشتمل تلك المجموعات على معزز، إطار قراءة مفتوح مع أو بدون إنترونات، وإشارة إنهاء. يمكن استخدام عوامل إضافية ضرورية أو مفيدة في إحداث التعبير أيضاً، مثل، على سبيل المثال، معزز قابل للحث.

يقدم الكشف أيضاً خلايا مضيف تشتمل على النواقل الموصوفة في هذه الطلب.

يمكن أن تكون الخلية، بدون حصر، عبارة عن خلية حقيقية النواة، خلية بكتيرية، خلية حشرة، أو خلية بشرية. تتضمن الخلايا حقيقية النواة المناسبة، بدون حصر، خلايا Vero، خلايا HeLa، خلايا COS، خلايا CHO، خلايا HEK293، خلايا BHK وخلايا MDCKII. تتضمن خلايا الحشرات المناسبة، بدون حصر، خلايا Sf9. في أحد النماذج، تكون الخلية (على سبيل المثال، خلية مضيف) هي خلية مفصولة.

استخدام جزيئات الجسم المضاد

يكون لجزيئات الجسم المضاد التي تم الكشف عنها في هذه الطلب، بالإضافة إلى التركيبات الصيدلانية التي تم الكشف عنها في هذه الطلب، استخدامات علاجية، وقائية، و/ أو تشخيصية في المعمل، خارج الجسم الحي، وفي الجسم الحي.

في أحد النماذج، يخفض جزيء الجسم المضاد (على سبيل المثال، يثبط، يعيق، أو يعادل) واحد أو أكثر من الأنشطة الحيوية لـ APRIL. على سبيل المثال، يمكن إعطاء جزيئات الجسم المضاد هذه إلى الخلايا في مستنبت، في المعمل أو خارج الجسم الحي، أو إلى خاضع، على سبيل المثال، خاضع من البشر، على سبيل المثال، في الجسم الحي، لخفض (على سبيل المثال، تثبيط، إعاقة، أو معادلة) واحد أو أكثر من الأنشطة الحيوية لـ APRIL. في أحد النماذج، يثبط جزيء الجسم المضاد، أو يثبط إلى حدٍ كبير، ربط APRIL، على سبيل المثال، APRIL بشري، بـ TACI، BCMA، أو كلاهما. وفقاً لذلك، في إحدى السمات، يقدم الكشف طريقة لعلاج، الوقاية من، أو تشخيص اضطراب، على سبيل المثال، اضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA)، في خاضع، تشتمل على إعطاء الخاضع جزيء جسم مضاد

موصوف في هذه الطلب، بحيث يتم معالجة، الوقاية من، أو تشخيص الاضطراب. على سبيل المثال، يقدم الكشف طريقة تشتمل على ملامسة جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب مع الخلايا في مستنبت، على سبيل المثال في المعمل أو خارج الجسم الحي، أو إعطاء جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب إلى خاضع، على سبيل المثال، في الجسم الحي، لعلاج، الوقاية من، أو تشخيص اضطراب، على سبيل المثال، اضطراب مرتبط بـ APRIL (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA).

على النحو المستخدم في هذه الطلب، يقصد بالتعبير "خاضع" أنه يتضمن حيوانات بشرية وغير بشرية. في بعض النماذج، يكون الخاضع عبارة عن خاضع من البشر، على سبيل المثال، مريض من البشر مصاب باضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA)، أو عرضة لخطر الإصابة باضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA). يتضمن التعبير "حيوانات بخلاف البشر" ثدييات وكائنات غير ثديية، مثل رئيسيات بخلاف البشر. في بعض النماذج، يكون الخاضع عبارة عن إنسان. تكون الطرق والتركيبات الموصوفة في هذه الطلب مناسبة لعلاج مرضى من البشر مصابون باضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA). يشتمل المرضى المصابون باضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA) على أولئك الذين لديهم اضطراب متطور موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA) ولكن مرضى (مؤقتاً على الأقل) بدون أعراض ظاهرة، أظهور عرض لاضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA)، أو مرضى لديهم اضطراب متعلق بأو مرتبط باضطراب موصوف في هذه الطلب (على سبيل المثال، اعتلال الكلية IgA).

طرق علاج أو الوقاية من الاضطرابات

يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من اضطرابات مرتبطة بـ APRIL أو أعراضها.

تشتمل الاضطرابات أو الحالات الطبية النموذجية التي يمكن أن ترتبط بـ APRIL على، بدون حصر اعتلال الكلية IgA، اعتلال الكلية السكري، السرطان (على سبيل المثال، سرطان الدم (على

سبيل المثال، سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin بالخلية B، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن، سرطان الغدة اليمفاوية Hodgkin، الميلوما المتعددة، وجود الجلوبولين الكبروي بالدم Waldenström، وورم ليمفي ليمفاوي بلازمي) أو أورام صلبة (على سبيل المثال، سرطان قولوني مستقيمي، سرطان الثدي (على سبيل المثال، سرطانة الثدي)، سرطان المريء (على سبيل المثال، سرطانة غدانية مريئية)، سرطان الدماغ (على سبيل المثال، ورم أرومي دبقي)، وسرطان الكلى (على سبيل المثال، سرطانة خلوية كلوية))، اضطرابات تكاثرية مناعية (على سبيل المثال، فرط جاما جلوبولين بالدم IgA أحادي النسيلة)، التهاب الأوعية الدموية (على سبيل المثال، التهاب الأوعية الدموية الكلوية، الفرفرية Henoch-Schonlein (التهاب الأوعية الدموية المرتبط بـ IgA)، والتهاب كبيبات الكلى بعد العقديات)، اضطرابات المناعة الذاتية (على سبيل المثال، التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية الجهازية، مرض الفقاع IgA الخطي/مرض جلدي بالجلوبولين المناعي A الخطي (IgA)، وانحلال البشرة الفقاعي المكتسب الناتج عن IgA)، الفقاع IgA، مرض الاضطرابات الهضمية، وتليف الكبد الكحولي. في أحد النماذج، يرتبط الاضطراب بتعبير وراثي شاذ لـ IgA. في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج خاضع به اضطراب موصوف في هذه الطلب، أو عرضة لخطر تطور اضطراب موصوف في هذه الطلب.

يتم إعطاء جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب نمطياً بتكرار يحفظ مستوى فعّال علاجياً من جزيئات الجسم المضاد في أجهزة المريض حتى يتعافى المريض. على سبيل المثال، يمكن إعطاء جزيئات الجسم المضاد بتكرار حيث يحقق تركيز مصل كافي على الأقل حوالي 1، 2، 5، 10، 20، 30، أو 40 جزيء جسم مضاد يربط كل جزيء APRIL. في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيئات الجسم المضاد كل 1، 2، 3، 4، 5، 6، أو 7 أيام، كل 1، 2، 3، 4، 5، أو 6 أسابيع، أو كل 1، 2، 3، 4، 5، أو 6 أشهر.

تكون طرق إعطاء جزيئات الجسم المضاد المختلفة معروفة في المجال وتم وصفها أدناه. سوف تعتمد الجرعات المناسبة لجزيئات الجسم المضاد المستخدمة على عمر ووزن الخاضع والعقار المعين المستخدم.

في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع (على سبيل المثال، خاضع من البشر) في الوريد. في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة بين

0.1 مجم/ كجم و50 مجم/ كجم، على سبيل المثال، بين 0.2 مجم/ كجم و25 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و10 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 0.5 مجم/ كجم و1 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و1.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم، بين 1 مجم/ كجم و2.5 مجم/ كجم، أو بين 1 مجم/ كجم و5 مجم/ كجم. في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد إلى الخاضع بجرعة ثابتة بين 10 مجم و1000 مجم، على سبيل المثال، بين 10 مجم و500 مجم، بين 10 مجم و250 مجم، بين 10 مجم و150 مجم، بين 10 مجم و100 مجم، بين 10 مجم و50 مجم، بين 250 مجم و500 مجم، بين 150 مجم و500 مجم، بين 100 مجم و500 مجم، بين 50 مجم و500 مجم، بين 25 مجم و250 مجم، بين 50 مجم و150 مجم، بين 50 مجم و100 مجم، بين 100 مجم و150 مجم. بين 100 مجم و200 مجم، أو بين 150 مجم و250 مجم. في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد مرة واحدة بالأسبوع، مرتين بالأسبوع، مرة كل أسبوعين، مرة كل ثلاثة أسابيع، مرة كل أربعة أسابيع، مرة كل ثمانية أسابيع، مرة بالشهر، مرة كل شهرين، أو مرة كل ثلاثة أشهر. في أحد النماذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد بين 0.5 مجم/ كجم و3 مجم/ كجم أو بين 50 مجم و150 مجم، مرة واحدة بالأسبوع، مرتين بالأسبوع، مرة كل أسبوعين، أو مرة كل أربعة أسابيع.

يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد بنفسها أو مترافقة مع عامل ثاني، على سبيل المثال، عامل بكتيري، سم، أو بروتين، على سبيل المثال، جزيء جسم مضاد لـ APRIL ثاني. تتضمن هذه الطريقة: إعطاء جزيء الجسم المضاد، منفرداً أو مترافق مع عامل ثاني، إلى خاضع يطلب هذه المعالجة. يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد لتوصيل مجموعة متنوعة من العوامل العلاجية، على سبيل المثال، سم، أو خلائط منها.

اعتلال الكلية IgA

يكون اعتلال الكلية IgA (معروف أيضاً بمرض Berger، داء Berger، متلازمة Berger، المتلازمة Berger، التهاب الكلية IgA، IgAN، أو التهاب كبيبات الكلى الملتحم البلعومي) عبارة

عن مرض كبيبي مزمن، أكثر انتشاراً في جميع أنحاء العالم. وتشير التقديرات الوبائية المحافظة إلى حدوث عالمي تقريباً 5-50 حالة/ مليون (أطفال) و10-40 حالة/ مليون (بالغين). ويمثل هذا المرض انحرافاً إقليمياً بانتشار أعلى في أسيا والأمريكتان، مع حمل مرض أعلى بشكل خاص في اليابان ومناطق من الصين. يتوقع حالات مؤكدة الخزعة لاعتلال الكلية IgA في اليابان تقريباً 350،000. في الولايات المتحدة، يكون ذلك التوقع تقريباً 100،000- حيث، يكون التشخيص الأكثر تكراراً 1° مرض كبيبي في البالغين. بالرغم من أنه مرض بطيء نسبياً، يؤدي اعتلال الكلية IgA إلى مرض كلوي بالمرحلة النهائية (ESRD)، أي، الفشل الكلوي في 20-50% من المرضى على مدار 20-30 سنة. من المحتمل أن تقل هذه الأرقام عن ذلك بشكل كبير نظراً للحاجة إلى تأكيد المرض عن طريق أخذ عينة من الكلية، وهو بروتوكول يمارس بشكل متفاوت في العديد من الحالات السريرية. يكون للمرض مرضية معقدة مع المكونات الجينية، الوبائية، والبيئية المحتملة لمسببات الأمراض، الاعتلال، والتقدم. كما يحتوي على نطاق سريري متغير بدون أعراض ظاهرة إلى الفشل الكلوي بالمرحلة النهائية (ESRD). لا يوجد حاليا أي علاج محدد للأمراض لمعالجة المرض الأساسي أو التقدم.

وقد ثبت أن مسببات المرض، تكون كما يوحي اسمها. وباختصار، ويتسبب هذا المرض في ترسب IgA، نمطياً في صورة معقدات مناعة في مسراق الكلى. تم إجراء توصيف جزيئي لهذه الجلوبولينات المناعية الخاصة. تكون IgAs هذه عبارة عن الفئة الفرعية A1 (IgA1 مقابل IgA2)، في الغالب بوليمري (مع روابط ناتجة عن سلسلة J)، و o جليكوسيلية بشكل تفاضلي واضح في منطقة التعليق التي تتداخل بين نطاقات CH1 وCH2. بالتحديد، تكون تلك o-جليكانات تفتقر بشكل غير متجانس لروابط β1,3 جلاكتوز و، عليه، يشار لها بشكل شائع بـ IgA1 ناقصة جلاكتوز (أو gdIgA1). كما أن التسبب في هذا المرض يمكن أن ينطوي على آلية متعددة الأضلاع، متعددة الإصابات لتحفيز أمراض الكلى والفسيولوجيا الشاذة، يمكن عرض IgA1 على هيئة ما يسمى بالمستضد الذاتي تمثل تلك "الإصابة" الحرجة الأولى في نموذج متعدد الإصابات لاعتلال الكلية IgA. تم تعريف مجموعة من الأجسام المضادة الذاتية لهذا المرض، وتتعلق بالجلوبيولين المناعي (في الغالب IgG) تتعرف على وجه التحديد على هذه القمة اللاصقة الجليكوسيلية بشكل تفاضلي، وتعزز تكوين مركبات مناعية (تمثل ما يسمى بـ "إصابة 2") وتجدر

الإشارة أيضاً إلى أن الجلوبيولين المناعي (IgA) نفسه عرضة للتكتل بسبب التشوهات، والتغيرات البنيوية، والتغيرات المحتملة في حالة إدخال N- جليكوسيل على جليكانات CH2/CH3.

بدون الرغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه في أحد النماذج، ترتبط مستويات IgA1 الجليكوسيلية الشاذة مع مرض ونواتج سريرية في اعتلال الكلية IgA. تم تمييز IgA1 الجليكوسيلية الشاذة مباشرةً من خزعات الكلى وتمت ملاحظة الإنتاج الزائد لـ IgA1 الجليكوسيلية الشاذة في خلايا B (لوزي، PBMC) في مرضى اعتلال الكلية IgA. يتم ربط IgA1 بمستوى جلاكتوز ناقص في أمصال المرضى المصابون باعتلال الكلية IgA مع تقدم المرض (Zhao et al. Kidney Int. 2012; 82(7):790-6). يوضح تلطيخ ليكتين تفاضلي مستويات مرتفعة من IgA1 الجليكوسيلية الشاذة في مصل وكبيبات مرضى اعتلال الكلية IgA بالنسبة لعينات المقارنة السليمة (Allen et al. Kidney Int. 2001; 60(3):969-73).

بناءً على نموذج المرض المتطور هذا، يمكن عرض اعتلال الكلية بشكل ملائم على هيئة مرض مناعة ذاتية بمشاركة قوية وضرورية خارج الكلية. من المقترح أن تعريف والتحقق من الأهداف المعتمدة على المناعة المختارة يلعب دوراً ضرورياً في التسبب في المرض، أي إنتاج IgA والإنتاج اللاحق لأجسام مضادة ذاتية التفاعل لذلك الهدف، وتمثل استراتيجية علاجية منطقية للمعالجة. تمثل APRIL (TNFSF13) مساحة خاصة للتركيز لذلك السبب. يشتمل مبرر إضافي لاستهداف APRIL على البيانات الوراثية الناشئة المستندة إلى عدة دراسات وراثية مجمعة واسعة المجال، شاملة (GWAS) بالإضافة إلى الاضطرابات الوراثية المرتبطة بـ IgA على سبيل المثال، نقص الجلوبولين المناعي المتغير الشائع المتعلق بنقص جاما جلوبولين بالدم IgA (CVID) الذي يحدد موقعه على العيوب في TNFRSF13B (TACI) مع الآثار المترتبة على دور تداخلات APRIL-TACI في تنظيم تخليق IgA.

لا يسبب اعتلال الكلية IgA في الغالب أعراض في المراحل المبكرة. يمكن أن يمر المرض دون ملاحظة لعدة سنوات ويتم تشخيصه في بعض الأحيان أولاً لأول مرة عندما تكشف الاختبارات الروتينية عن البروتين وخلايا الدم الحمراء في البول التي لا يمكن رؤيتها بدون مجهر (بيلة دموية مجهرية). تشتمل علامات وأعراض اعتلال الكلية IgA عندما تضعف وظيفة الكلى، على سبيل المثال، على بول بلون الكولا أو الشاي (يحدث بواسطة خلايا الدم الحمراء في البول)؛ حلقات

متكررة من البول بلون الكولا أو الشاي، في بعض الأحيان حتى الدم المرئي في البول، عادةً أثناء أو بعد العدوى التنفسية أو نوع آخر من العدوى؛ الألم في جانب (جوانب) الظهر تحت الأضلاع (الخصر)؛ رغوة في ماء المرحاض من البروتين في البول؛ انتفاخ (استسقاء) في اليدين والقدم؛ وضغط دم عالي. في أحد النماذج، تشتمل العلامة أو العرض، على سبيل المثال، على واحدة أو أكثر من بيلة دموية، بيلة بروتينية، البول الزلالي، ارتفاع ضغط الدم، أو مرض الكلى بالمرحلة المبكرة (على سبيل المثال، تتطلب ديلزة أو زرع). في أحد النماذج، ترتبط العلامة أو العرض بـ، على سبيل المثال، واحدة أو أكثر من IgA1 جليكوسيلي شاذ، تكوين جسم مضاد ذاتي، ترسب معقدات مناعية محدثة لالتهاب الكلية في الكلى، أو التهاب وفقد وظيفة الكلية.

يكون الظهور التقليدي (في حوالي 40–50% من الحالات، أكثر شيوعاً في بالغين الأصغر) لاعتلال الكلية IgA هو البيلة الدموية النوائية التي تبدأ عادةً في غضون يوم او اثنين من عدوى الجهاز التنفسي العلوي غير محددة (بالتالي مسببة لالتهاب البلعوم الملتحم). يمكن أن تكون عدوى الجهاز الهضمي أو المسالك البولية الأقل شيوعاً هي عامل الحث. تشترك كل هذه الإصابات في تنشيط الدفاعات المخاطية، وبالتالي إنتاج الأجسام المضادة IgA. يمكن أن تحدث هذه الحلقات بأساس غير منتظم كل بضعة أشهر، وفي معظم المرضى يهدأ في نهاية المطاف. عادة ما تبقى وظيفة الكلى طبيعية، بالرغم من أنه نادراً ما يحدث فشل كلوي حاد.

يكون بنسبة أصغر (في حوالي 20–30% من الحالات، عادةً المجموعة الأكبر سناً) من مرضى اعتلال الكلية IgA بيلة دموية مجهرية وبيلة بروتينية (أقل من 2 جرام/ يوم). يمكن أن لا يكون بأولئك المرضى أي أعراض وتكتشف سريرياً فقط إذا قرر طبيب أخذ عينة من البول. بالتالي، يتم تشخيص المرض بشيوع أكثر في الحالات حيث يكون فحص البول إلزامياً، على سبيل المثال، أطفال مدرسة باليابان.

يكون ببعض (حوالي 5% من كل منها) مرضى اعتلال الكلية IgA المظهر المرضي التالي: متلازمة كلوية (على سبيل المثال، 3–3.5 جرام من فقد البروتين في البول، مرتبط بالتنبؤ الأضعف)؛ فشل كلوي حاد (على سبيل المثال، إما على هيئة مضاعفات من بيلة دموية صريحة، عند التعافي عادةً، أو بسبب التهاب كبيبات الكلى تقدمي سريع حيث تؤدي في الغالب إلى الفشل الكلوي المزمن)؛ الفشل الكلوي المزمن (على سبيل المثال، بدون أعراض سابقة، تظهر مع فقر

الدم، ارتفاع ضغط الدم وأعراض فشل كلوي أخرى، في الأشخاص الذين ربما لم تكتشف منذ فترة طويلة إصابتهم ببيلة دموية مجهرية و/ أو بيلة بروتينية).

يمكن أن ترتبط مجموعة متنوعة من الأمراض الجهازية باعتلال الكلية IgA مثل الفشل الكبدي، مرض الاضطرابات الهضمية، التهاب المفاصل الروماتويدي، التهاب المفاصل التفاعلي، التهاب الفقار اللاصق وHIV. يكشف تشخيص اعتلال الكلية IgA وبحيث عن أي مرض مرتبط به أحياناً عن ذلك المرض الجهازي الخطير الكامن. وأحياناً، تكون عبارة عن أعراض فرفرية Henoch–Schönlein متزامنة. وقد تم الاشتباه بعض الأليلات HLA بالترافق مع ظواهر تكميلية على أنها عوامل وراثية.

يمكن تشخيص اعتلال الكلية IgA بواسطة اختبارات مختلفة، على سبيل المثال، اختبار البول، اختبارات الدم (على سبيل المثال، لعرض مستويات الدم الزائدة بمخلفات منتج الكرياتينين)، اختبار التخلص من اليوثالامات، تصوير الكلى (على سبيل المثال، موجات فوق الصوتية، أشعة X، أو تنظير المثانة)، خزعة كلوية، أو توليفة منها.

بالنسبة للمرضى البالغين المصابون ببيلة دموية مفصولة، تم تنفيذ الاختبارات مثل الموجات فوق الصوتية للكلى وتنظير المثانة أولاً بثقب مصدر النزف. يمكن أن تستبعد هذه الاختبارات حصى الكلى وسرطان المثانة، وهما سببان آخران من أسباب البولية الشائعة للبيلة الدموية. يمكن أن يثير تاريخ وارتباطات العدوى التنفسية شكوك حول اعتلال الكلية IgA. تكون خزعة كلوية في الغالب ضرورية لتأكيد التشخيص. تظهر عينة الخزعة تكاثر المسراق الكبيبي، مع ترسب IgA عند التفلور المناعي والمجهر الإلكتروني. مع ذلك، يتم تم فحص المرضى المصابون ببيلة دموية مفصولة مجهرية (أي، غير مرتبطة ببيلة بروتينية ومع وظيفة كلية معتدلة) عادةً بما أنها ترتبط بتشخيص ممتاز. سيُظهر تحليل البول كريات الدم الحمراء، عادةً على هيئة تجميع بول بخلية حمراء. يمكن أن توجد البيلة البروتينية، عادة أقل من 2 جرام في اليوم، أيضاً. تشتمل الأسباب الكلوية الأخرى للبيلة الدموية المفصولة، على سبيل المثال، على مرض الغشاء القاعدي الرفيع ومتلازمة Alport، ويكون هذا الأخير عبارة عن مرض وراثي مرتبط بضعف السمع ومشاكل بالعين. تشتمل اختبارات الدم الأخرى للمساعدة في التشخيص على CRP أو ESR، ومستويات مكملة، ANA، وLDH.

يمكن أن تظهر مستويات الاستشراد الكهربائي للبروتين ومستويات الجلوبولين المناعي زيادة في IgA في 50 % من جميع المرضى.

يمكن أن تبطيء المعالجة باستخدام عدد من الأدوية تقدم المرض وتساعد في إدارة الأعراض مثل ضغط الدم العالي، البروتين في البول (بيلة بروتينية)، وانتفاخ (استسقاء) في اليدين والقدم. تشتمل العلاجات النموذجية لاعتلال الكلية IgA على، على سبيل المثال، أدوية ضغط الدم العالي (على سبيل المثال، مثبطات إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE) أو موانع مستقبل أنجيوتينسين (ARBs))، أحماض دهنية أوميجا-3، عوامل الكبت المناعي (على سبيل المثال، أدوية كورتيكوستيرويد، مثل بريدنيسون)، علاج ستاتين، ميكرو فينولات موفيتيل، سيكلوسبورين، ميزوريبين، سيكلو فوسفاميد (على سبيل المثال، في توليفة مع عوامل مضادة للصفائح/ مضادات التخثر، أو في توليفة مع ستيرويدات وأزاثيوبرين)، ديلزة الكلى، أو زرع الكلية. يتم وصف العلاجات النموذجية لاعتلال الكلية IgA أيضاً في Floege and Eitner J. Am. Soc. Nephrol. 22: 1785-1794, 2011. يتم وصف العلاجات النموذجية الأخرى لاعتلال الكلية IgA في جزء "العلاجات المجمعة" في هذه الطلب.

بدون الرغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه في أحد النماذج، يخفض استهداف APRIL بشكل انتقائي IgA. يكون بفئران APRIL-/- تطور خلية ليمفاوية T وB طبيعية، تكاثر خلية T وB طبيعية في المعمل، ولكن تخفض مستويات مصل IgA (Castigli et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(11):3903-8). يشارك اكتشاف مواقع خطر جديدة لاعتلال الكلية IgA في الجينات المضمنة في المناعة ضد مسببات المرض المعوي (Kiryluk et al. Nat Genet. 2014; 46(11):1187-96). يتم رفع مستويات إنتاج مصل وخلية B لـ APRIL في المرضى المصابون باعتلال الكلية IgA وترتبط مع مستويات IgA جليكوسيلية شاذة (Zhai et al. Medicine (Baltimore). 2016; 95(11):e3099). ترتبط مستويات بلازما من APRIL (TNFSF13) مع تقدم مرض كلوي مزمن في اعتلال الكلية IgA (Han et al. J Am Soc Nephrol. 2016; 27(2):439-53). تؤدي المعالجة باستخدام جسم مضاد لـ APRIL إلى خفض مصل IgA، تطهير المسراق الكبيبي الكلوي، وخفض ارتشاح الخلية الالتهابية وإصابة كبيبية، في الفئران (Kim et al. PLoS One. 2015; 10(9):e0137044). يحفظ

الجسم المضاد لـ APRIL توازن الخلية المناعية في نخاع العظم والطحال (Kim et al. PLoS One. 2015; 10(9):e0137044).

تمثل APRIL (TNFSF13) هدف حيوي منطقي وعلاجي لمعالجة اعتلال الكلية IgA. بدون الرغبة في التقيد بنظرية، من المعتقد أنه في أحد النماذج، تتعلق فعالية جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب بالنسبة للتعديل المستهدف للآليات الحيوية المناعية الناتجة APRIL مباشرةً بمعالجة اعتلال الكلية IgA. يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد لـ APRIL الموصوفة في هذه الطلب (على سبيل المثال، جزيئات الجسم المضاد لـ APRIL متوافقة مع البشر)، على سبيل المثال، بقوة حيوية عالية و/ أو نشاط مكمل منخفض، لعلاج اعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، يكون لجزيء الجسم المضاد ألفة ارتباط APRIL بيكومولار ونشاط إعاقة مستقبل أقل من نانو مولار لكلاً من TACI وBCMA، على سبيل المثال، في المعمل. في نموذج آخر، يتداخل جزيء الجسم المضاد وظيفياً مع إشارة خلوية تالية ناتجة عن APRIL، على سبيل المثال، من خلال مسار تنشيط NFκB المخروطي. في أحد النماذج، يتم تصميم جزيء الجسم المضاد، على سبيل المثال، على هيئة نوع فرعي من IgG2، لأغراض التخفيف السريري ضد التفاقم المعتمد على الجسم المضاد للاستغلال المكمل، على سبيل المثال، في كليتي مرضى اعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، يمكن أن يكون لجزيء جسم مضاد موصوف في هذه الطلب سمة أمان محسنة بالمقارنة بطرق علاجية بأساس خلية B أكثر استنفاداً، على سبيل المثال، بسبب اضطراب أقل بتوازن خلية B وT كما هو موضح في نموذج فأري (Kim et al. PLoS One. 2015;10(9):e0137044).

يمكن استخدام جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من مراحل مختلفة من اعتلال الكلية IgA. في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج عرض مرتبط باعتلال الكلية IgA، على سبيل المثال، بيلة دموية، بيلة بروتينية، البول الزلالي، ارتفاع ضغط الدم، مرض الكلى بالمرحلة المبكرة (على سبيل المثال، تتطلب ديلزة أو زرع)، أو توليفة منها. في أحد النماذج، يخفض جزيء الجسم المضاد IgA1 جليكوسيلي شاذ، تكوين جسم مضاد ذاتي، ترسب معقدات مناعية محدثة لالتهاب الكلية في الكلى، التهاب وفقد وظيفة الكلية، أو توليفة منها. في أحد النماذج، يكون الخاضع عرضة لخطر منخفض، على سبيل المثال، به حالات شاذة

بولية بسيطة (على سبيل المثال، بيلة دموية دقيقة)، معدل ترشيح كبيبي معتدل (GFR)، و/ أو بدون ارتفاع ضغط الدم. في نموذج آخر، يكون الخاضع عرضة لخطر متوس إلى عالي، على سبيل المثال، مصاب ببيلة بروتينية أكبر من 0.5-1 جم/ يوم و/ أو GFR منخفض (على سبيل المثال، أقل من 30-50 مل/ دقيقة) و/ أو ارتفاع ضغط الدم. في نموذج آخر أيضاً، يكون الخاضع مصاب بفقد GFR حاد أو سريع، على سبيل المثال، به متلازمة كلوية أو التهاب كبيبات الكلى تقدمي سريع (RPGN)، أو إصابة حادة بالكلى (AKI) بسبب بيلة دموية كبيرة أو سبب أكثر شيوعاً. في أحد النماذج، يكون الخاضع مصاب ببيلة بروتينية أكبر من 0.5 جم/ يوم، على سبيل المثال، بين 0.5-1 جم/ يوم أو أكبر من 1 جم/ يوم. في أحد النماذج، يكون بالخاضع المعالج لاعتلال الكلية IgA معدل ترشيح كبيبي (GFR) أقل من 50 مل/ دقيقة، على سبيل المثال، أقل من 30 مل/ دقيقة. في أحد النماذج، لا يغيّر جزيء الجسم المضاد بشكل كبير (على سبيل المثال، قادرة على حفظ) توازن الخلية المناعية. في نموذج آخر، يؤدي جزيء الجسم المضاد إلى خفض IgA وليس الاجتثاث الكامل لـ IgA.

اعتلال الكلية السكري

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من اعتلال الكلية السكري. يكون اعتلال الكلية السكري (أو معروف بمرض كلوي سكري) هو مرض كلوي متقدم يحدث، على سبيل المثال، بواسطة تلف بالشعيرات الدموية في الكبيبات الكلوية. تتميز نمطياً بواسطة متلازمة كلوية وتندب الكبيبات المنتشر. غالباً ما يكون ذلك بسبب مرض السكري طويل الأمد، وهو سبب رئيسي لغسيل الكلى. ويصنف على أنه تعقيد في الأوعية الدموية الصغيرة لمرض السكري.

تتضمن أعراض اعتلال الكلية السكري النموذجية، بدون حصر، التعب الشديد، صداع الرأس، شعور عام بالمرض، غثيان، قيء، التفريغ المتكرر، نقص الشهية، حكة بالجلد، أو تورم الساق. يمكن أن يتضمن سبب اعتلال الكلية السكري، على سبيل المثال، ارتفاع السكر بالدم، تكوين ناتج نهائي من دخول الجلاكتان المتقدم. ويمكن أن تشارك السيتوكينات في تطوير اعتلال الكلية السكري.

يمكن أن يسبب السكري عدد من التغيرات بأيض الجسم والدورة الدموية، حيث من المحتمل التجميع لإنتاج أنواع أكسجين تفاعلية زائدة. يؤدي ذلك إلى تغيير تلف كبيبات الكلى، حيث تؤدي إلى السمة المميزة للبول الزلالي (Cao and Cooper J Diabetes Investig. 2011; 2(4): 243-247). مع تقدم اعتلال الكلية السكري، يتلف حاجز الترشيح الكبيبي (GFB)، الذي يتكون من البطانة الوعائية المنفذة، غشاء قاعدي كبيبي، وخلايا رجلاء ظهارية، بشكل زائد (Mora-Fernández et al. J. Physiol. (Lond.) 2014; 592 (Pt 18): 3997-4012). يسمح تلف الغشاء القاعدي الكبيبي للبروتينات في الدم بالتسرب خلاله، مما يؤدي إلى التراكم في حيز Bowman على هيئة عقد موجبة Schiff حمض بيريوديك مستقلة (عقد Kimmelstiel-Wilson).

يمكن أن يعتمد تشخيص اعتلال الكلية السكري على قياس مستويات عالية من الألبومين في البول أو دليل على وظيفة كلى منخفضة (Lewis and Maxwell Practitioner. 2014; 258(1768):13-7, 2). يمكن تحديد قياسات الألبومين كما يلي: البول الزلالي المعتدل: إفراز ألبومين بالبول <30 مجم/ 24 ساعة؛ البول الزلالي الدقيق: إفراز ألبومين بالبول في النطاق 30-299 مجم/ 24 ساعة؛ البول الزلالي السريري (الواضح): إفراز ألبومين بالبول ≤ 300 مجم/ 24 ساعة. حتى يتم اختبار وظيفة الكلى، يتم قياس معدل الترشيح الكبيبي المقدر لشخص (eGFR) من عينة دم. تتراوح eGFR معتدلة من 90 إلى 120 مل/ دقيقة/1.73 م2.

تشتمل المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج اعتلال الكلية السكري على، على سبيل المثال، مثبط إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE) (على سبيل المثال، كابتوبريل، إنالابريل، ليسينوبريل، أو راميبريل)، مانع مستقبل II أنجيوتينسين (ARB) (على سبيل المثال، كانديسارتان سيليكسيتيل، إيربيسارتان، لوسارتان، أو تيلميسارتان)، مانع قناة الكالسيوم (على سبيل المثال، أملوديبين، داي لتيازيم، أو ڤرابااميل)، دايوريتيك (على سبيل المثال، كلورثاليدون، هيدروكلوروثيازيد، أو سبيرونولاكتون)، مانع بيتا (على سبيل المثال، أتينولول، كارڤيديلول، أو ميتوبرولول)، وإدارة السكري (على سبيل المثال، التحكم بضغط دم عالي أو مستويات سكر الدم، أو خفض امتصاص ملح غذائي).

السرطان

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من سرطان. تشتمل السرطانات النموذجية التي يمكن علاجها أو الوقاية منها بواسطة جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذه الطلب على، بدون حصر، سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)، سرطان الدم النخاعي الحاد (AML)، سرطانة القشرة الكظرية، ساركوما Kaposi، سرطان الغدد الليمفاوية المرتبطة بـ AIDS، سرطان الغدة الليمفاوية بالجهاز العصبي المركزي الأساسي (CNS)، سرطان شرجي، سرطان التذييل، ورم نجمي، مسخ شكلي لانمطي/ ورم ربيدي، سرطان الخلايا القاعدية، سرطان القناة الصفراوية، سرطان المثانة، سرطان العظام (على سبيل المثال، ساركوما Ewing أو ساركوما عظمية وورم المنسجات الليفي الخبيث)، ورم بالدماغ (على سبيل المثال، أورام نجمية، ورم دبقي بنخاع العظم، الجهاز العصبي المركزي مسخ شكلي لانمطي/ ورم ربيدي، ورم جنيني بالجهاز العصبي المركزي، الجهاز العصبي المركزي ورم الخلايا الجرثومية، ورم قحفي بلعومي، أو ورم بطاني عصبي)، سرطان الثدي، ورم الشعب الهوائية، سرطان الغدد الليمفاوية Burkitt، ورم سرطاوي (على سبيل المثال، ورم سرطاوي معدي معوي)، ورم قلبي (بالقلب)، ورم جنيني، ورم الخلايا الجرثومية، سرطان الغدد الليمفاوية، سرطان عنق الرحم، سرطانة الأوعية الصفراوية، ورم حبلي، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL)، ابيضاض الدم النقوي المزمن (CML)، الأورام المزمنة النقوية المزمنة، سرطان القولون، سرطان قولوني مستقيمي، ورم قحفي بلعومي، سرطان الغدد الليمفاوية بالخلية T الجلدية، سرطانة الأقنية في الموقع (DCIS)، سرطان بطانة الرحم، ورم بطاني عصبي، سرطان المريء، ورم أرومي عصبي حسي، ساركوما Ewing، ورم الخلايا الجرثومية خارج القحف، ورم الخلايا الجرثومية خارج الغدد التناسلية، سرطان العين (على سبيل المثال، سرطان الجلد داخل العين أو ورم أرومي شبكي)، سرطان قناة فالوب، ورم المنسجات الليفي بالعظام، ساركوما عظمية، سرطان المرارة، سرطان معدي (بالمعدة)، ورم سرطاوي معدي معوي، أورام أنسجة الجهاز الهضمي (GIST)، ورم الخلايا الجرثومية (على سبيل المثال، ورم الجهاز العصبي المركزي، ورم خارج الجمجمة، ورم خارج الغدة التناسلية، سرطان المبيض، أو سرطان الخصية)، مرض الأرومة الغاذية الحملي، ورم دبقي، ابيضاض الدم بخلايا الشعر، سرطان الرأس والعنق، سرطان الخلية الكبدية (بالكبد)، سرطان الغدة الليمفاوية Hodgkin، سرطان البلعوم السفلي، سرطان الجلد داخل العين، ورم الخلية الجزيرة، ورم الغدد الصم العصبية البنكرياسي، ساركوما Kaposi، سرطان الكلى (على سبيل المثال، سرطان الخلية الكلوية أو ورم

Wilms)، كثرة المنسجات بالخلية Langerhans (LCH)، سرطان الحنجرة، ابيضاض الدم (على سبيل المثال، سرطان الدم الليمفاوي الحاد (ALL)، سرطان الدم النخاعي الحاد (AML)، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL)، ابيضاض الدم النقوي المزمن (CML)، أو ابيضاض الدم بخلايا الشعر)، سرطان الشفة وتجويف الفم، سرطان الكبد، سرطان الرئة (على سبيل المثال، سرطان الرئة بالخلية غير الصغيرة (NSCLC) أو سرطان الرئة بالخلية الصغيرة)، سرطان الغدد الليمفاوية (على سبيل المثال، المتعلق بالإيدز AIDS، سرطان الغدد الليمفاوية Burkitt، سرطان الغدد الليمفاوية بالخلية T الجلدية، سرطان الغدة الليمفاوية Hodgkin، سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin، أو سرطان الغدة الليمفاوية بالجهاز العصبي المركزي الأساسي (CNS))، وجود الجلوبولين الكبروي بالدم Waldenström، سرطان ثدي الرجال، ورم المنسجات الليفي الخبيث بالعظم وساركوما عظمية، سرطان الجلد (على سبيل المثال، سرطان الجلد داخل العين (بالعين))، سرطانة خلية Merkel، ورم الظهارة المتوسطة، سرطان عنق الرحم النقيلي، سرطان المسالك المتوسطة، سرطان الفم، متلازمة ورم الغدد الصماء المتعدد، الميلوما المتعددة/ تنشؤ خلايا البلازما، فطار فطراني، متلازمة خلل التنسج النقوي، خلل التنسج النقوي/ تنشؤ مائي نووي، الأورام المزمنة النقوية المزمنة، سرطان تجويف الأنف والجيوب الأنفية، سرطان البلعوم الأنفي، ورم أرومي عصبي، سرطان الفم، سرطان الشفة وتجويف الفم، سرطان فموي بلعومي، ساركوما عظمية وورم المنسجات الليفي الخبيث بالعظم، سرطان المبيض (على سبيل المثال، سرطان المبيض الظهاري أو ورم المبيض بالخلية الجرثومية)، سرطان البنكرياس، أورام الغدد الصم العصبية البنكرياسية (أورام الخلية الجزيرة)، ورم حليمي، ورم جنيب العقدة العصبية، ورم الجيوب الأنفية وسرطان تجويف الأنف، سرطان الغدة الدرقية، سرطان القضيب، سرطان البلعوم، ورم القواتم، ورم الغدة النخامية، ورم أرومي جنبي رئوي، سرطان صفاقي، سرطان البروستاتا، سرطان المستقيم، ورم أرومي شبكي، الساركوما العضلية المخططة، سرطان الغدة اللعابية، ساركوما (على سبيل المثال، ساركوما Ewing، ساركوما Kaposi، ساركوما عظمية، الساركوما العضلية المخططة، ساركوما النسيج اللين، أو ساركوما رحمية)، متلازمة Sézary، سرطان الجلد (على سبيل المثال، سرطان الجلد، سرطانة خلية Merkel، أو سرطان الجلد غير ميلانيني)، سرطان الأمعاء الدقيقة، سرطان الخلايا الحرشفية، سرطان الخصية، سرطان الحنجرة، الغدة الصعترية وسرطان الغدة الصعترية،

سرطان الغدة الدرقية، سرطان الخلايا الانتقالية بالحوض الكلوي والحالب، سرطان الإحليل، سرطان بطانة الرحم، سرطان المهبل، سرطان الفرج، أو الآفات النقيلية منه.

في أحد النماذج، يكون السرطان عبارة عن سرطان الدم، على سبيل المثال، سرطان الغدد الليمفاوية أو ابيضاض الدم، على سبيل المثال، منتقاة من سرطان الغدة الليمفاوية غير Hodgkin بالخلية B، ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن (CLL)، سرطان الغدة اليمفاوية Hodgkin، الميلوما المتعددة، وجود الجلوبولين الكبروي بالدم Waldenström، أو ورم ليمفي ليمفاوي بلازمي. في أحد النماذج، يكون السرطان عبارة عن ميلوما متعددة. في نموذج آخر، يكون السرطان عبارة عن ورم صلب، على سبيل المثال، منتقاة من سرطان قولوني مستقيمي، سرطان الثدي (على سبيل المثال، سرطانة الثدي)، سرطان المريء (على سبيل المثال، سرطانة غدانية مريئية)، سرطان الدماغ (على سبيل المثال، ورم أرومي دبقي)، أو سرطان الكلى (على سبيل المثال، سرطانة خلوية كلوية).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية، على سبيل المثال، علاج كيميائي، علاج مناعي، علاج بعقار مستهدف، علاج بالإشعاع، وزرع خلية جذعية. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي مثبط CD20 (على سبيل المثال، ريتوكسيماب (RITUXAN®) أو إبريتوموماب تيوكسيتان (ZEVALIN®)).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج ابيضاض الدم. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج ابيضاض الدم، على سبيل المثال، علاج كيميائي، علاج مناعي، علاج بعقار مستهدف، علاج بالإشعاع، وزرع خلية جذعية. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي مثبط كيناز تيروسين (على سبيل المثال، إماتينيب (GLEEVEC®).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج ميلوما متعددة. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب

لعلاج الميلوما المتعددة، على سبيل المثال، علاج كيميائي، كورتيكوستيرويدات، علاج مناعي، علاج بعقار مستهدف، علاج بالإشعاع، وزرع خلية جذعية. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي، على سبيل المثال، نظير هاليدوميد (على سبيل المثال، ثاليدوميد (®THALOMID)، لينياليدوميد (®REVLIMID)، أو بومياليدوميد (®POMALYST)).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج وجود الجلوبولين الكبروي بالدم Waldenström. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج وجود الجلوبولين الكبروي بالدم Waldenström، على سبيل المثال، تبديل البلازما، علاج كيميائي، علاج مناعي، علاج بعقار مستهدف، وزرع خلية جذعية.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان قولوني مستقيمي. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان قولوني مستقيمي، على سبيل المثال، الجراحة، علاج كيميائي، علاج بالإشعاع، علاج مناعي، وعلاج بعقار مستهدف. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي، على سبيل المثال، مثبط VEGF (على سبيل المثال، بيڤاكيزوماب (®AVASTIN))، مثبط EGFR (على سبيل المثال، سيتوكسيماب (®ERBITUX)، بانيتوموماب (®VECTIBIX))، ومثبط كيناز تيروسين VEGFR2-TIE2 مزدوج (على سبيل المثال، ريجورافينيب (®STIVARGA)).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان الثدي، على سبيل المثال، سرطانة الثدي. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان الثدي، على سبيل المثال، الجراحة، علاج كيميائي، علاج بالإشعاع، علاج هرموني، علاج مناعي، وعلاج بعقار مستهدف. يشتمل علاج عقار مستهدف نموذجي على، على سبيل المثال، مثبط HER2 (على سبيل المثال، تراستوزوماب (®HERCEPTIN)، بيرتوزوماب (®PERJETA)، أدو- تراستوزوماب (®KADCYLA)، أو لاباتينيب (®TYKERB)) أو مثبط VEGF (على سبيل المثال، بيڤاكيزوماب (®AVASTIN)).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان المريء، على سبيل المثال، سرطانة غدانية مريئية. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان المريء، على سبيل المثال، الجراحة، علاج كيميائي، علاج بالإشعاع، وعلاج مناعي.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان الدماغ، على سبيل المثال، ورم أرومي دبقي. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان الدماغ، على سبيل المثال، الجراحة، علاج كيميائي، علاج بالإشعاع، جراحة بالإشعاع، علاج مناعي، وعلاج بعقار مستهدف. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي، على سبيل المثال، مثبط VEGF (على سبيل المثال، بيڤاكيزوماب (AVASTIN®)).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج سرطان الكلى، على سبيل المثال، سرطانة خلوية كلوية. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج سرطان الكلى، على سبيل المثال، الجراحة، استئصال بالتبريد الشديد، استئصال بتردد إشعاعي، علاج بالإشعاع، علاج مناعي، وعلاج بعقار مستهدف. يتضمن علاج بعقار مستهدف نموذجي، على سبيل المثال، مثبط VEGF (على سبيل المثال، بيڤاكيزوماب (AVASTIN®))، مثبط كيناز تيروسين (على سبيل المثال، أكسيتينيب (INLYTA®)، بازوبانيب (VOTRIENT®)، سورافينيب (NEXAVAR®)، أو سونيتينيب (SUTENT®)، أو مثبط mTOR (على سبيل المثال، تيمسيروليموس (TORISEL®) أو إڤيروليموس (AFINITOR®).

اضطرابات تكاثرية مناعية

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من اضطراب تكاثري مناعي. تكون اضطرابات تكاثرية مناعية (معروفة أيضاً بأمراض تكاثرية مناعية أو أورام تكاثرية مناعية) عبارة عن اضطرابات الجهاز المناعي الذي يتميز بالتكاثر الشاذ للخلايا الأولية

بالنظام المناعي (على سبيل المثال، خلايا B، خلايا T وخلايا قتل طبيعية (NK)) أو بواسطة الإنتاج المفرط للجلوبولين المناعي (على سبيل المثال، أجسام مضادة).

تشتمل الاضطرابات التكاثرية المناعية النموذجية على، بدون حصر، الاضطرابات التكاثرية اللمفية (LPDs)، فرط جاما جلوبولين بالدم، ووجود بارابروتين بالدم. تشتمل الاضطرابات التكاثرية اللمفية على حالات طبية متعددة حيث بها يتم إنتاج الخلايا الليمفاوية بكميات زائدة. وتظهر نمطياً في المرضى الذين لديهم أنظمة مناعية ضعيفة. يتم تمييز فرط جاما جلوبولين بالدم في الغالب بمستويات زائدة من الجلوبولين المناعي في مصل الدم. يكون وجود بارابروتين بالدم أو اعتلال غدي أحادي النسيلة عبارة عن وجود كميات زائدة من الجاما جلوبولين أحادي النسيلة منفرد (على سبيل المثال، بارابروتين) في ادلم. في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج فرط جاما جلوبولين بالدم IgA أحادي النسيلة.

التهاب الأوعية الدموية

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من التهاب الأوعية الدموية. يكون التهاب الأوعية الدموية عبارة عن مجموعة من الاضطرابات التي تدمر الأوعية الدموية بواسطة الالتهاب. يحدث التهاب الأوعية الدموية بشكل أساسي بواسطة هجرة الكريات البيضاء والتلف الناتج. تتضمن الأنواع النموذجية من التهاب الأوعية الدموية، بدون حصر، التهاب الشرايين المجهرية المتعددة (التهاب وعائي متعدد)، ورم حبيبي Wegener، فرفرية Henoch Schonlein والتهاب الشرايين العقدي.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج الفرفرية Henoch–Schonlein (التهاب الأوعية الدموية المرتبط بـ IgA).

يكون فرفرية Henoch–Schönlein (HSP)، معروفة أيضاً بفرفرية تأقية، فرفرية روماتيزمية، أو فرفرية Schönlein–Henoch) عبارة عن مرض بالجلد وأعضاء أخرى تصيب الأطفال بشيوع أكثر. يكون HSP عبارة عن التهاب الأوعية الدموية الجهازية (التهاب بالأوعية الدموية) ويتميز بترسب معقدات مناعية من IgA ومكون تكميلي 3 (C3) على الشرايين، الشعيرات، والأوردة الصغيرة. في الجلد، يسبب المرض فرفرية ملموسة (نزيف صغير)؛ في الغالب مع ألم بالمفاصل

وبطني. مع التداخل الكلوي، يمكن أن يحدث فقد بكميات صغيرة من الدم والبروتين في البول؛ بنسبة صغيرة من الحالات، يتقدم التداخل الكلوي إلى مرض كلوي مزمن حتى تلف الكلى غير قابل للعكس. يتقدم HSP في الغالب بواسطة إصابة، مثل التهاب الحلق.

تتضمن أعراض فرفرية Henoch–Schönlein، على سبيل المثال، طفح (فرفرية)، انتفاخ وتورم المفاصل (التهاب المفاصل)، أعراض الجهاز الهضمي (على سبيل المثال، ألم بطاني، غثيان، قيء أو براز دموي)، وتداخل كلوي (على سبيل المثال، بروتين أو دم في البول). تكون مستويات المصل بـ IgA عالية في مرضى HSP.

تتضمن معايير تعريف فرفرية Henoch–Schönlein، على سبيل المثال، تصنيف 1990 American College of Rheumatology (ACR)) Mills et al. (1990). Arthritis and Rheumatism 33 (8): 1114–21)، 1994 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) (Jennette et al. (1994) Arthritis and Rheumatism 37 (2)): 187–92)، و European League Against Rheumatism (EULAR) 2006 وتصنيف Pediatric Rheumatology Society (PReS)، حيث تتضمن فرفرية ملموسة كمعيار إلزامي، بالترافق مع واحد على الأقل من الاكتشافات التالية: نشر ألم بطني منتشر، ترسب IgA سائد (مؤكد على خزعة الجلد)، التعاب المفاصل الحاد في أي مفصل، وتداخل كلوي (كما تم توضيحه بواسطة وجود الدم و/ أو البروتين في البول) (Ozen et al. (2006) Annals of Rheumatic Diseases 65 (7): 936–41).

تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج فرفرية Henoch–Schönlein، على سبيل المثال، مسكنات لألام البطن والمفاصل، ستيرويدات (على سبيل المثال، ستيرويدات عبر الفم أو توليفة من توليفة من ميثيل بريدنيسولون في الوريد (ستيرويد)، سيكلو فوسفاميد وداي بيريدامول يلي ذلك بريدنيسون). تتضمن الأنظمة الأخرى أيضاً، على سبيل المثال، ستيرويدات/ أزاثيوبرين، وستيرويدات/سيكلو فوسفاميد (مع أو بدون هيبارين ووارفارين)، أو جلوبولين مناعي عبر الوريد (IVIG).

في نموذج آخر، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد، على سبيل المثال، التهاب كبيبات الكلى بعد العقديات.

يكون التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد عبارة عن اضطراب الكبيبة (التهاب كبيبات الكلى)، أو الأوعية الدموية الصغيرة في الكليتين. ويعتبر تعقيد شائع للعدوى البكتيرية، نمطياً إصابة الجلد بواسطة بكتريا مكورة عقدية من الأنواع 12، 4 و1 (الحصفاء) ولكن بعد التهاب البلعوم العقديات، والتي تعرف أيضاً بالتهاب كبيبات الكلى بعد العدوى أو بعد العقدية. تتسبب العدوى في إصابة الأوعية الدموية في الكلى بالالتهاب، مما يعيق قدرة الأعضاء الكلوية على تصفية البول.

تتوافق الفسيولوجية المرضية لهذا الاضطراب مع آلية مناعية معقدة. ينتج هذا الاضطراب البروتينات التي يكون لها المحددات تضاد مختلفة، والتي بدورها يكون لها ألفة للمواقع في الكبيبة. بمجرد أن يحدث الارتباط بالكبيبة، عن طريق التداخل مع بروبيردين، يتم تنشيط التكامل. يؤدي التثبيت المكمّل إلى توليد عوامل إحداث التهاب إضافية.

تتضمن أعراض التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد، على سبيل المثال، بيلة دموية، قلة البول، استسقاء، ارتفاع ضغط الدم، حمى، صداع الرأس، توعك، فقدان الشهية، وغثيان.

تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج التهاب كبيبات الكلى التكاثري الحاد، على سبيل المثال، التحكم بضغط الدم (BP) والتحكم بكمية البوتاسيوم في أشخاص مصابون بإصابة الكلى الحادة قليلة البول.

اضطرابات المناعة الذاتية

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من اضطراب مناعة ذاتية. تتضمن اضطرابات المناعة الذاتية النموذجية التي يمكن علاجها أو الوقاية منها بواسطة جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب، بدون حصر، التهاب الدماغ النخاعي المنتشر الحاد (ADEM)، التهاب بطانة الدماغ النزفية الحاد، مرض Addison، نقص جاما جلوبولين بالدم، الحاصة البقعية، داء نشواني، التهاب الفقار اللاصق، التهاب لاكلية المضاد لـ GBM/ المضاد لـ TBM، متلازمة مضادة للدهن الفوسفوري (APS)، وذمة وعائية بالمناعة الذاتية، فقر الدم اللاتنسجي بالمناعة الذاتية، خلل الوظائف المستقلة بالمناعة الذاتية، التهاب الكبد

بالمناعة الذاتية، فرط الدهون بالدم بالمناعة الذاتية، نقص المناعة بالمناعة الذاتية، مرض الأذن الداخلية بالمناعة الذاتية (AIED)، التهاب العضلة القلبية بالمناعة الذاتية، التهاب المبيض بالمناعة الذاتية، التهاب البنكرياس بالمناعة الذاتية، اعتلال الشبكية بالمناعة الذاتية، فرفرية نقص الصفيحات بالمناعة الذاتية (ATP)، مرض الغدة الدرقية بالمناعة الذاتية، الشرى بالمناعة الذاتية، اعتلالات عصبية محورية وعصبونية، مرض Balo، مرض Behcet، الفقعان الفقاعي، اعتلال عضلة القلب، مرض Castleman، مرض الاضطرابات الهضمية، مرض Chagas، متلازمة التعب المزمن، اعتلال عصبي متعدد مزيل للميالين الالتهابي المزمن (CIDP)، اعتلال العظم والنقى متعدد البؤر المتكرر المزمن (CRMO)، متلازمة Churg-Strauss، الفقعان الفقاعي/الفقعان المخاطي الحميد، مرض Crohn، متلازمة Cogans، مرض البرداء الجلدي، انسداد القلب الخلفي، التهاب عضلة القلب الكوكساكي، مرض CREST، وجود الجلوبولين البردي بالدم المختلط الأساسي، الالتهابات العصبية المزيلة للميالين، التهاب الجلد الحلئي الشكل، التهاب الجلد والعضلات، مرض Devic (التهاب العصب البصري)، الذئبة القرصية، متلازمة Dressler، الانتباذ البطاني الرحمي، التهاب المريء اليوزيني، التهاب اللفافة اليوزيني، حمامي عقدي، التهاب الدماغ التحسسي التجريبي، متلازمة Evans، ألم العضلات الليفية، التهاب الأسناخ الليفي، التهاب الشرايين بالخلية العملاقة (التهاب الشرايين الصدغي)، التهاب العضلات بالخلايا العملاقة، التهاب كبيبات الكلى، متلازمة Goodpasture، ورم حبيبي مع التهاب الأوعية (GPA) (يسمى رسمياً Wegener's Granulomatosis)، مرض Graves، متلازمة Guillain-Barre، التهاب الدماغ Hashimoto، التهاب الغدة الدرقية Hashimoto، فقر الدم الانحلالي، الفرفرية Henoch-Schonlein، الهربس الحملي، نقص جاما جلوبولين بالدم، فرفرية نقص الصفيحات الأساسية (ITP)، اعتلال الكلية IgA، مرض مصلّب متعلق بـ IgG4، البروتينات الدهنية المنظمة للمناعة، التهاب عضلات الجسم الشامل، التهاب المثانة الخلالي، التهاب المفاصل لدى الأحداث، السكري لدى الأحداث (السكري من النوع 1)، التهاب العضلات لدى الأحداث، متلازمة Kawasaki، متلازمة Lambert-Eaton، التهاب الأوعية الدموية بنقص الخلايا البيضاء، الحزاز المسطح، الحزاز المتصلب، التهاب الملتحمة الخشبي، مرض IgA خطي (LAD)، بوبوس (SLE)، مرض Lyme، مرض Meniere، مزمن، التهاب الأوعية المجهرية، مرض النسيج الضام المختلط (MCTD)، قرحة Mooren، مرض Mucha-Habermann،

التصلب المتعدد، الوهن العضلي الوبيل، التهاب العضلات، حالة الخدار، التهاب العصب البصري (Devic)، العدلات، الفقعان الفقاعي العيني، التهاب العصب البصري، الروماتيزم المتناوب، PANDAS (الاضطرابات العصبية والنفسية بالمناعة الذاتية لدى الأطفال المرتبطة بالمكورة العقدية)، تنكس المخيخ الوعائي، بيلة هيموجلوبينية ليلية انتيابية (PNH)، متلازمة Parry Romberg، متلازمة Parsonnage-Turner، التهاب الجزء الأملس Pars (التهاب القزحية المحيطي)، الفقاع، اعتلال الأعصاب المحيطية، التهاب الدماغ المحيط بالدم، فقر الدم الخبيث، متلازمة POEMS، التهاب الشرايين العقدي، متلازمات الغدد المتعددة بالمناعة الذاتية من الأنواع I، II، وIII، الم العضلات الروماتزمي، التهاب العضلات المتعددة، متلازمة تالية لاحتشاء عضلة القلب، متلازمة تالية لبضع التأمور، التهاب الجلد من البروجيستيرون، تليف الكبد الصفراوي الأولي، التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الابتدائي، الصدفية، التهاب المفاصل الصدفي، التليف الرئوي مجهول السبب، تقيح الجلد الغنغريني، عدم تنسج الخلايا الحمراء النقية، ظاهرة raynauds، التهاب المفاصل التفاعلي، الحثل الانعكاسي الودي، متلازمة reiter، التهاب الغضاريف الناكس، متلازمة متلمل الساقين، تليف خلف البريتوان، حمى رثوية، التهاب المفاصل الروماتويدي، ساركويد، متلازمة Schmidt، التهاب الصلبة، تصلب الجلد، متلازمة Sjogren، المناعة الذاتية للحيوانات المنوية والخصية، متلازمة الشخص المتصلب، التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد (SBE)، متلازمة Susac، التهاب العين التعاطفي، التهاب الشرايين Takayasu، التهاب الشرايين الصدغي/ التهاب الشرايين بخلية Giant، فرفرية نقص الصفيحات (TTP)، متلازمة Tolosa-Hunt، التهاب النخاع المستعرض، السكري من النوع 1، التهاب القولون التقرحي، مرض النسيج الضام غير المتمايز (UCTD)، التهاب القزحية، التهاب الأوعية الدموية، جلاد حويصلي فقاعي، بهاق، ورام حبيبي Wegener (معروف أيضاً بورم حبيبي يصاحبه التهاب الأوعية (GPA).

في أحد النماذج، يكون اضطراب المناعة الذاتية عبارة عن التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحمامية الجهازية، مرض الفقاع IgA الخطي (على سبيل المثال، مرض جلدي بالجلوبولين المناعي A الخطي (IgA))، أو انحلال البشرة الفقاعي المكتسب الناتج عن IgA.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، على سبيل المثال، NSAID، ستيرويد (على سبيل المثال، كورتيكوستيرويد)، عقار مضاد للروماتيزم معدل لمرض (DMARD) (على سبيل المثال، ميثوتريكسات (®TREXALL)، ليفلونوميد (®ARAVA)، هيدروكسي كلوروكوين (®PLAQUENIL)، أو سلفاسالازين (®AZULFIDINE)، معدل استجابة حيوية (على سبيل المثال، أباتاسيبت (®ORENCIA)، أداليموماب (®HUMIRa)، أناكينرا (®KINERET)، سيتروليزوماب (®CIMZIA)، إتانيرسيبت (®ENBREL)، جوليموماب (®SIMPONI)، إنفليكسيماب (®REMICADE)، ريتوكسيماب (®RITUXAN) وتوكيليزوماب (®ACTEMRA)، أو توفاسيتينيب (®XELJANZ))، أو الجراحة.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج الذئبة الحمامية الجهازية. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، على سبيل المثال، NSAID، عقار مضاد للملاريا (على سبيل المثال، هيدروكسي كلوروكوين (®PLAQUENIL)، كورتيكوستيرويد (على سبيل المثال، بريدنيسون)، عامل كبت مناعي (على سبيل المثال، أزاثيوبرين (®IMURAN، ®AZASAN)، ميكرو فينولات (®CELLCEPT)، ليفلونوميد (®ARAVA)، أو ميثوتريكسات (®TREXALL))، أو مثبط BAFF (على سبيل المثال، بيليموماب (®BENLYSTA).

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج مرض الفقاع IgA الخطي (على سبيل المثال، مرض جلدي بالجلوبولين المناعي A الخطي (IgA)). تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج مرض الفقاع IgA الخطي (على سبيل المثال، مرض جلدي بالجلوبولين المناعي A الخطي (IgA))، على سبيل المثال، كورتيكوستيرويدات (على سبيل المثال، بريدنيسون أو بريدنيسولون)، مضاد حيوي (على سبيل المثال، تتراسيكلين، إريثروميسين، سلفابيريدين)، كولكيسين، أو ميكرو فينولات موفيتيل.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج انحلال البشرة الفقاعي المكتسب الناتج عن IgA. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج انحلال البشرة الفقاعي المكتسب الناتج عن IgA، على سبيل المثال، مضاد حيوي، عقار مضاد للالتهاب (على سبيل المثال، كورتيكوستيرويد)، أو الجراحة.

الاضطرابات الأخرى

يمكن استخدام جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج أو الوقاية من الاضطرابات الأخرى، على سبيل المثال، الفقاع IgA، مرض الاضطرابات الهضمية، أو تليف الكبد الكحولي.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج أو الوقاية من الفقاع IgA. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج الفقاع IgA، على سبيل المثال، كورتيكوستيرويد، عامل كبت مناعي (على سبيل المثال، أزاثيوبرين (IMURAN®)، ميثوتريكسات (TREXALL®)، أو ميكرو فينولات موفيتيل (CELLCEPT®))، مثبط CD-20 (على سبيل المثال، ريتوكسيماب (RITUXAN®)، مضاد حيوي، عامل مضاد للفيروسات، أو عامل مضاد للفطريات.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج أو الوقاية من مرض الاضطرابات الهضمية. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج مرض الاضطرابات الهضمية، على سبيل المثال، نظام غذائي خالي من جلوتين، ڤيتامين أو مكمل معدني، أو ستيرويد.

في أحد النماذج، يتم استخدام جزيء الجسم المضاد لعلاج أو الوقاية من تليف الكبد الكحولي. تتضمن المعالجات الأخرى التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذه الطلب لعلاج تليف الكبد الكحولي، على سبيل المثال، عامل كبت مناعي (على سبيل المثال، أزاثيوبرين، بريدنيسون، أزاثيوبرين، سيكلوسبورين، أو ميثوتريكسات) أو زراعة الكبد.

العلاجات التوليفية

يمكن أن يتم استخدام جزيئات الجسم المضاد في توليفة مع العلاجات الأخرى. على سبيل المثال، يمكن أن يتضمن العلاج التوليفي جزيء الجسم المضاد مصاغ بشكل مشترك مع، و/أو معطاة بشكل مشترك مع، واحد أو أكثر من العوامل العلاجية الإضافية، مثل، واحد أو أكثر العوامل العلاجية الإضافية الموصوفة في هذا الطلب. في نماذج أخرى، يتم إعطاء جزيئات الجسم المضاد في توليفة مع نماذج معالجة علاجية أخرى، مثل، نماذج معالجة علاجية أخرى موصوفة في هذا الطلب. يمكن أن تستخدم بشكل مميز هذه العلاجات التوليفية جرعات منخفضة من العوامل العلاجية المعطاة، بما يجنب صور السمية المحتملة أو مضاعفات مرتبطة بالعلاجات الأحادية المختلفة.

يُقصد بالمصطلح تم إعطاؤه "في توليفة" كما تم استخدامه في هذا الطلب، أنه قد تم توصيل علاجين مختلفين (أو أكثر) إلى الخاضع قبل، أو أثناء إصابة الخاضع باضطراب. في أحد النماذج، يتم توصيل علاجين أو أكثر بشكل وقائي، على سبيل المثال، قبل أن يعاني الخاضع من الاضطراب أو قبل أن يتم التشخيص مع الاضطراب. في نموذج أخر، يتم توصيل العلاجين أو أكثر بعد تطور حالة الخاضع أو تشخيصها بالاضطراب. في بعض النماذج، يظل توصيل علاج واحد مستمراً عندما يبدأ توصيل العلاج الثاني، وبذلك يحدث تداخل. وذلك ما يُشار إليه أحياناً في هذا الطلب "بالتزامن" أو " التوصيل المتزامن". في نماذج أخرى، ينتهي توصيل علاجاً واحداً قبل البدء في توصيل العلاج الأخر. في بعض النماذج بحالة أخرى، يكون العلاج أكثر فاعلية بسبب الإعطاء المشترك. على سبيل المثال يكون العلاج الثاني أكثر فاعلية، مثلاً، تتم ملاحظة تأثير مكافئ مع القليل من العلاج الثاني، أو يُقلل العلاج الثاني الأعراض إلى حد كبير، مقارنة بما يمكن ملاحظته في حال تم إعطاء العلاج الثاني في غياب العلاج الأول، أو تتم ملاحظة وضع مناظر مع العلاج الأول. في بعض الحالات، يكون التوصيل بحيث يتم تقليل العرض، أو متغير أخر يتعلق بالاضطراب أكبر مما يمكن ملاحظته مع علاج واحد تم توصيله في غياب العلاج الأخر. يمكن أن يكون تأثير العلاجين إضافياً بشكل جزئي، أو إضافياً بشكل كلي، أو أكبر من كونه إضافياً. يمكن أن يكون التوصيل بحيث أن يظل تأثير العلاج الأول الذي تم توصيله متوقعاً أثناء توصيل العلاج الثاني.

في نماذج معينة، يُعد العامل الإضافي عبارة عن جزيء جسم مضاد ثانٍ، مثل، جزيء الجسم المضاد المختلف عن أول جزيء جسم مضاد. يمكن أن يتم استخدام Exemplary جزيئات جسم مضاد توضيحية في توليفة تتضمن، لكنها لا تنحصر في، أي توليفة من جزيئات الجسم المضاد المدرجة في الجدول 1 أو 5.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع علاج ثاني لعلاج أو الوقاية من اعتلال الكلية IgA.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع مثبط إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE) أو مانع مستقبل أنجيوتينسين (ARB).

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع مستقبل طُعم Fc، مثل، مستقبل Fc قابل للذوبان. في نموذج، يُعد مستقبل Fc القابل للذوبان عبارة عن مستقبل Fc-جاما قابل للذوبان IIB. في نموذج، يكون مستقبل Fc القابل للذوبان عبارة عن BAX 1810/SM101 (Baxalta). في نموذج، يتم إعطاء مستقبل Fc القابل للذوبان بجرعة تتراوح بين 1 مجم/كجم و50 مجم/كجم، مثل، بين 5 مجم/كجم و15 مجم/كجم، بين 12 مجم/كجم و24 مجم/كجم، أو بين 20 مجم/كجم و30 مجم/كجم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع مستخزن كورتيكوتروبين (ACTHAR®). يُعد مستخزن الكورتيكوتروبين عبارة عن مُناظر لهرمون موجه للقشر الكظري (ACTH). في نموذج، يتم إعطاء مستخزن الكورتيكوتروبين بجرعة تتراوح بين 50 وحدة و150 وحدة، مثل، بين 80 وحدة و120 وحدة، بواسطة الحقن تحت الجلد، مرتين أو ثلاث مرات أسبوعياً. في نموذج، يتم إعطاء مستخزن الكورتيكوتروبين بجرعة 120 وحدة، بواسطة الحقن تحت الجلد، مثل، مرة واحدة، مرتين، أو ثلاث مرات أسبوعياً.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع ميكوفينولات موفيتيل (MMF). يُعد ميكوفينولات موفيتيل عبارة عن 2-إستر مورفولينوإيثيل من حمض ميكوفينوليك (MPA)، عامل كابح للمناعة ومثبط إينوسين مونوفوسفات ديهيدروجيناز (IMPDH). في نموذج، ميكوفينولات

موفيتيل يتم إعطاء بجرعة بين 0.5 جرام و2 جرام، مثل، بين 1 جرام و1.5 جرام أو بين 1.5 جرام و2 جرام، عن طريق الفم أو عبر الوريد، مثل، مرة واحدة، مرتين، أو ثلاث مرات يومياً.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع بورتيزوميب (VELCADE®). يُعد البورتيزوميب، المعروف أيضاً بـ [(R1)-3-ميثيل-1-({(S2)-3-فينيل-2-[(بيرازين-2-يلكربونيل)أمينو]بروبانويل}أمينو)بيوتيل]حمض بورونيك، عبارة عن مثبط بروتيازوم. في نموذج، يتم إعطاء بورتيزوميب بجرعة بين 0.5 مجم/م2 و2.5مجم/م2، مثل، بين 1 مجم/م2 و1.5 مجم/م2، مثل كل ثلاث أيام أو كل أسبوع.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع ألوبيورينول (ZYLOPRIM®). يُعد الألوبيورينول، المعروف أيضاً بـ H1-بيرازولو[4،3-d]بيريميدين-4(H2)-وان، عبارة عن مناظر بيورين. في نموذج، ألوبيورينول يتم إعطاء بجرعة تتراوح بين حوالي 50 مجم و1000 مجم، مثل، بين 100 مجم و600 مجم أو بين 200 و300 مجم، عن طريق الفم، مثل، مرة واحدة يومياً أو مرة واحدة كل يومين.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع بريدنيزون و/أو سيكلوفوسفاميد. في نموذج، يتم إعطاء بريدنيزون بجرعة تتراوح بين 0.2 مجم/كجم و2 مجم/كجم، مثل، بين 0.5 مجم/كجم و1 مجم/كجم، مثل، مرة واحدة يومياً. في نموذج، يتم إعطاء سيكلوفوسفاميد بجرعة تتراوح بين 0.2 جرام و2 جرام، مثل، بين 0.5 جرام و1 جرام، مثل، مرة واحدة يومياً.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع ريتيوكسيماب (RITUXAN®). يُعد ريتيوكسيماب عبارة عن جسم مضاد أحادي النسيلة مضاد لـ CD20 خيمري. في نموذج، ريتيوكسيماب يتم إعطاء بجرعة تتراوح بين 100 مجم/م 2 و500 مجم/م 2، مثل، بين 200 مجم/م 2 و450 مجم/م 2 أو بين 300 مجم/م 2 و400 مجم/م 2، عبر الوريد، مثل، مرة واحدة أسبوعياً، مرة واحدة كل أسبوعين، مرة واحدة كل أربعة أسابيع، أو مرة واحدة كل ثمانية أسابيع.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع بليسبيمود. يُعد بليسبيمود، المعروف أيضاً بـ A-623 أو AMG 623، عبارة عن مضاد انتقائي لعامل تنشيط الخلية B (BAFF، المعروف أيضاً بـ مستثير الخلية الليمفاوية B أو BLyS).

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد مع بيوديسونيد. في نموذج، يكون البيوديسونيد NEFECON®، عبارة عن صيغة تؤخذ عن طريق الفم لإطلاق بيوديسونيد.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد مع فالسارتان و/أو بروبيوسول. في نموذج، يتم إعطاء فالسارتان بجرعة تتراوح بين 50 مجم/يوم و200 مجم/يوم، مثل، بين 80 مجم/يوم و160 مجم/يوم. في نموذج، يتم إعطاء بروبيوسول بجرعة تتراوح بين 500 مجم/يوم و1000 مجم/يوم، مثل، بين 700 مجم/يوم و800مجم/يوم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع OPL-CCL2-LPM. تُعد OPL-CCL2-LPM عبارة عن بروتين اندماج ناتج عن عودة الارتباط الجيني مشتمل على CCL2 البشري (بروتين تجاذب كيميائي أحادي الخلية-1) كيموكين مندمج بصورة مقتضبة من النطاق النشط إنزيمياً من شيجيلة زحارية (SA1). في نموذج، يتم إعطاء OPL-CCL2-LPM بجرعة تتراوح بين 0.001 مجم/كجم و1 مجم/كجم، مثل، بين 0.01 مجم/كجم و0.5 مجم/كجم أو 0.05 مجم/كجم و0.1 مجم/كجم، مثل، عبر الوريد.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع ميثيل بريدنيسولون. في نموذج، ميثيل يتم إعطاء بريدنيسولون بجرعة تتراوح بين 0.1 مجم/كجم و2 مجم/كجم/يوم، مثل، بين 0.2 مجم/كجم/يوم و1.5 مجم/كجم/يوم أو 0.5 مجم/كجم/يوم و1 مجم/كجم/يوم، مثل، عن طريق الفم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع سيروليميوس. يمكن للسيروليميوس، المعروف أيضاً برابامیسین، تثبيط IL-2 وآليات نقل الإشارة الأخرى المعتمدة على مستقبل السيتوكينات، عبر إجراء على mTOR، و ومن ثم النشاط الكتلي للخلايا T و B. في نموذج، يتم إعطاء سيروليميوس بجرعة بين 0.2 مجم/يوم و2 مجم/يوم، مثل، بين 0.5 مجم/يوم و1 مجم/يوم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع a مغلق نظام أنجيوتينسين-رينين (RAS). على سبيل المثال، يمكن أن يكون مغلق عبارة RAS عن مثبط إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE) أو مغلق مستقبل AT1 (ARB).

تشتمل المثبطات التوضيحية التي يمكن استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب على سبيل المثال، على بينازيبريل (®LOTENSIN)، كابتوبريل، إنالابريل (®VASOTEC)، فوسينوبريل، ليسينوبريل (®ZESTRIL)، مويكسيبريل (®UNIVASC)، بيريندوبريل (®ACEON)، كوينابريل (®ACCUPRIL)، راميبريل (®ALTACE)، أو تراندولابريل (®MAVIK). تشتمل مغلقات مستقبل AT1 التوضيحية التي يمكن أن يتم استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب على سبيل المثال، على كانديسارتان (®ATACAND)، إبروسارتان (®TEVETEN)، إيربيسارتان (®AVAPRO)، لوسارتان (®COZAAR)، أولمسارتان (®BENICAR)، تيلميسارتان (®MICARDIS)، أو فالسارتان (®DIOVAN).

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع فوستاماتينيب. يُعد الفوستاماتينيب عبارة عن عقار أولي تاماتينيب مركب نشط(R-406)، وهو عبارة عن مثبط من كيناز تيروسين لإنزيم الطحال (Syk). في نموذج، يتم إعطاء فوستاماتينيب بجرعة تتراوح بين حوالي 50 مجم و200 مجم، مثل، بين 100 مجم و150 مجم، على سبيل المثال، عن طريق الفم، على سبيل المثال، كل يوم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع باريكالسيتول. في نموذج، يتم إعطاء باريكالسيتول بجرعة تتراوح بين حوالي 0.2 مجم و2 مجم، على سبيل المثال، بين 0.5 مجم و1 مجم، على سبيل المثال، كل يوم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع راميبريل. في نموذج، راميبريل يتم إعطاء بجرعة تتراوح بين حوالي 0.5 مجم و5 مجم، على سبيل المثال، بين 1 مجم و4 مجم أو بين 2 مجم و3 مجم، على سبيل المثال، كل يوم.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع مثبط إنزيم تحويل أنجيوتينسين (ACE). في نموذج، مثبط ACE عبارة عن إنالابريل (®VASOTEC).

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع كابح مناعي. في نموذج، يكون الكابح المناعي عبارة عن تاكروليموس. يُعد تاكروليموس، المعروف أيضاً بـFK-506 أو فودجيميسين، عبارة عن مثبط ماكروليد كالسينيورين.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع أحماض دهنية من أوميجا-3.

في نموذج، يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد في توليفة مع CCX168. يعد CCX168 عبارة عن مثبط C5aR يتم إعطاؤه عن طريق الفم.

يتم أيضاً وصف العلاجات التوضيحية التي يمكن أن يتم استخدامها في توليفة مع جزيء الجسم المضاد أو التركيبة الموصوفة في هذا الطلب لعلاج أو الوقاية من الاضطرابات الأخرى في الجزء الخاص بـ "طرق العلاج أو الوقاية من الاضطرابات" الوارد بهذا الطلب.

طرق التشخيص

في بعض الجوانب، يوفر الكشف الحالي طريقة تشخيص للكشف عن وجود APRIL في المعمل (على سبيل المثال، في عينة بيولوجية، مثل خزعة أو عينة دم) أو في الجسم الحي (مثل، تصوير في الجسم الحي في خاضع). تتضمن الطريقة: (1) تلامس العينة بجزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب، أو إعطاؤها للخاضع، جزيء الجسم المضاد؛ (اختياريًا) (2) تلامس عينة مرجعية، مثل، عينة المقارنة (كعينة مقارنة حيوية، كخزعة أو عينة من الدم) أو خاضع لعينة مقارنة بجزيء الجسم المضاد الموصوف في هذا الطلب؛ و(3) الكشف عن تكوين معقد بين جزيء الجسم المضاد وAPRIL في العينة أو الخاضع، أو عينة المقارنة أو خاضع عينة المقارنة، حيث يكون التغير، كالتغير الدلالي إحصائياً، في تكوين المعقد في العينة أو الخاضع بالنسبة لعينة المقارنة أو الخاضع مؤشراً على وجود APRIL في العينة. يمكن أن يتم ترقيم جزيء الجسم المضاد بمادة يمكن الكشف عنها لتسهيل الكشف عن الجسم المضاد المربوط أو غير المربوط. تشتمل المواد المناسبة التي يمكن الكشف عنها على إنزيمات مختلفة، مجموعات استبدالية، مواد وميضية، مواد مضيئة ومواد نشطة إشعاعياً، كما تم وصفه أعلاه وسيتم تناوله بمزيد من الوصف أدناه.

يشتمل المصطلح "عينة" حيث يشير إلى العينات المستخدمة للكشف عن بولي ببتيد (مثل، APRIL) أو حمض نووي يُشفر البولي ببتيد، ولكن لا يقتصر على، الخلايا، نواتج ذوبان الخلية، البروتينات، أو خلاصات غشاء الخلايا، موائع الجسم مثل الدم، أو عينات نسيجية مثل الخزاعات.

يمكن أن يتم الكشف عن تكوين معقد بين جزيء الجسم المضاد، و APRIL، من خلال قياس أو تصور إما رابطة جزيء الجسم المضاد بـ APRIL أو جزيء الجسم المضاد غير المربوط. يمكن أن يتم استخدام أي اختبارات كشف مناسبة، وتشتمل اختبارات الكشف التقليدية على اختبارات مادة ماصة مناعية مرتبطة بالإنزيم (ELISA)، اختبار إشعاعي مناعي (RIA) أو مناعي تاريخي كيميائي للنسيج. كبديل لترقيم جزيء الجسم المضاد، يمكن أن يتم اختبار وجود APRIL في عينة بواسطة اختبار مناعي باستخدام معايير مرقمة بمواد يمكن الكشف عنها وجزيء الجسم المضاد غير المرقم. في هذا الاختبار، يتم دمج العينة الحيوية، والمعايير المرقمة وجزيء الجسم المضاد و يتم تحديد كمية المعايير المرقمة المربوطة بجزيء ترابط غير مرقم. تتناسب كمية APRIL في العينة عكسياً بكمية المعايير المرقمة المربوطة بجزيء الجسم المضاد.

يمكن أن يتم استخدام جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذا الطلب لتشخيص الاضطرابات التي يمكن معالجتها أو الوقاية من ها بواسطة جزيئات الجسم المضاد الموصوفة في هذا الطلب. يمكن أن يتم استخدام طرق الكشف أو التشخيص في توليفة مع الطرق الأخرى الموصوفة في هذا الطلب لعلاج أو الوقاية من الاضطراب الموصوف في هذا الطلب.

الأمثلة

المثال 1: تطعيم الأجسام المضادة لـ APRIL واختيارها

تم تطعيم فئران CD-1 IGS (خام تم تربيته خارجيًا) من (Charles River Laboratories)، إناث (20-25 جرام بالوزن)، بعمر 7-8 أسابيع في البريتوني (i.p.) بمقدار 10 ميكروجرام من APRIL عديم الرأس من FLAG-ACRP30 أوليجوميري، ناتج عن عودة الارتباط الجيني المشار إليه في هذا الطلب باسم FLAG-ACR-APRIL. لأغراض التوليد المحتمل لاستجابة جسم مضاد لـ APRIL تفاعلية بشكل تبادلي بين الأنواع (فأري وبشري)، تم إجراء كل من صور التطعيم الذاتية وغير المتجانسة وتضمن استخدام APRIL بشري و/أو فأري في صورة مولدات

مناعية. تمت صياغة مولدات مناعية من APRIL مرقمة بـ FLAG بمقدار 200 ميكرولتر حجم يتكون من 100 ميكرولتر معقم من PBS و100 ميكرولتر من نظام مادة مساعدة من RIBI مستحلب (Sigma Aldrich) مشتمل على خليط محدد من مونوفوسفوريل شحم (أ) (MPL، معزول من Salmonella minnesota) وداي كورينوميكولات ترايهالوز تخليقي (TDM، نظير من داي ميوكولات ترايهالوز من العامل الحبلي من tubercle bacillus). تم تطعيم 3 فئران بكل مجموعة طرفية مرتين أسبوعيًا حتى أربع أسابيع. تم الكشف عن عيارات مصل للأجسام المضادة لـ APRIL لاحقًا بواسطة ELISA غير مباشر باستخدام FLAG-GCN4 APRIL، R&D Systems. تلخيصًا، تم طلاء 50 نانوجرام من FLAG-GCN4 hAPRIL (105-250) أو FLAG-GCN4 mAPRIL (96-241) في PBS على أطباق ذات قعر مستوٍ من 96 عين من نوع Maxisorp (NUNC رقم 439454)، طوال الليل في 4 درجة مئوية. تمت إعاقة الأطباق المطلية في 1 ضعف من محلول منظم للإعاقة يحتوي على 5% BLOTTO™ في PBS و0.05% توين-20 (PBST) لمدة 1 ساعة في درجة حرارة الغرفة. أعقبت جميع خطوات الحضانة السابقة خطوة غسل 3 مرات متداخلة في PBST. تم تحديد عيارات جسم مضاد لـ APRIL من تخفيف ضعف من أمصال فأرية (في PBS) تبدأ بشكل أولي عند 1: 1000 ومتبوعة بحضانة 1: 5000 جسم مضاد ثانوي من IgG مضاد لفأر من أرنب مترافق مع HRP (Jackson Immunoresearch Laboratories) لمدة 1 ساعة في درجة حرارة الغرفة. تم تصوير تفاعلية جلوبيولين مناعي مضاد لـ APRIL باستخدام 100 ميكرولتر/عين من ركيزة TMB تم تحضيرها بشكل جديد (KPL). تم إجراء تطوير قياسي حراري حتى 10 دقيقة في درجة حرارة الغرفة قبل إخماد التفاعل الإنزيمي بواسطة إضافة 100 ميكرولتر من 1 ع من حمض كبريتيك وتحديد كمي بواسطة الامتصاص في 450 نانو مولار. تم تدعيم الفئران بعيارات إيجابية للمصل قوية ضد مولد مناعي أولي (APRIL بشري أو فأري) بواسطة حقن وريد الذيل ثلاثة أيام تسبق التضحية، إزالة الطحال وعزل صور اندماج الخلية الطحالية. لوحظت فئران ذات تفاعلية تبادية بين الأنواع مفضلة من تحديد خواص المصل.

تم استخدام أورام البلازْماوِيَّات P3X63Ag8.653 (ATCC برقم CRL-1580)، المشار إليها في هذا الطلب باسم خلايا P3X في صورة مصدر أورام نخاعية لشريك اندماج. تمت المحافظة

على نسائل خلية B مشتقة من الطحال حية باستخدام طرق منشورة بتعديل. بشكل تلخيصي، تمت زراعة خلايا P3X بفترة على الأقل 1 أسبوع قبل الاستخدام والإبقاء عليها في طور لوغاريتمي لتحقيق كثافة خلية مستهدفة تتراوح بين 6x 510 و1.2x 610 خلايا/مل و95% من الحيوية اليوم قبل الإجراء اللاحق للاندماج الطحالي. تم عزل خلايا الطحال من 2-3 فأر لكل مجموعة طرفية من التطعيم بعد القتل الرحيم والتثقيب القلبي وتجميعها في DMEM + 1% من مضاد حيوي (بنسيلين/ستريبتاميوسين)، متبوع بالطرد المركزي بالغسل الرقيق (X2 (ضعف)) لغبار نسيجي كرياتي وتصفية الخلايا الطحالية المعلقة. ثم تم التحويل لصورة كريات للخلايا الطحالية بواسطة الطرد المركزي لمدة 10 دقيقة في 400 مرة جرام في 4 درجة مئوية، وخلايا دم حمراء محللة في درجة حرارة الغرفة لمدة 5 دقائق متبوع بإعادة التعليق اللطيف من كرية الخلية في محلول منظم للتحليل من 1ضعف من خلايا الدم الحمراء. تم تجميع الخلايا الطحالية بواسطة الطرد المركزي (2 ضعف) متبوع بتخفيف بـ DMEM مبرد بالثلج. تم كذلك غسل خلايا P3X 3مرات في DMEM قبل الاندماج.

تم اندماج الخلايا الطحالية الفأرية مع خلايا P3X في وسط اندماج (50% PEG 1450، Sigma Aldrich)) بنسبة 3: 1 وفقًا للطريقة المثبتة. تلخيصًا، تمت إضافة PEG تمت تدفئتها مسبقًا بشكل متدرج إلى خليط بصورة كروية من الخلايا الطحالية وخلايا P3X (37 درجة مئوية، مع إعادة التعليق اللطيف) المتبوع بإضافة متدرجة لـ DMEM تم تسخينه مسبقًا. تم تجميع الخلايا المندمجة بواسطة الطرد المركزي بطئ السرعة وإعادة تعليقها في أوساط انتقائية من ورم هجين (هيبوزانثين-أمينوبيترين-ثيميدين، Sigma Aldrich) متبوعة بحضانة في 37 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة. تم وضع خلايا مندمجة بفِتْرٌ في طبق من 96 عين بكثافة تقريبًا 2.0 x 10 6 من خلايا طحالية لكل طبق (20.000 خلايا لكل عين).

تم فحص السوائل الطافية من ورم هجين بواسطة ELISA في اليوم 14 بعد التسريب كما هو موصوف (المثال 2). تلخيصًا، تم التحديد الكمي للسوائل الطافية من أوساط مهيأة لـ IgG إجمالي بواسطة قياس التداخل الحيوي باستخدام طقم تحديد كمي لـ IgG مضاد لفأري من AMC (Pall Biosciences). تمت معايرة السوائل الطافية من أوساط مهيأة من ورم هجين إلى 10 ميكروجرام/مل عند الإمكان واختباره من حيث قدرة APRIL التفاعلية مع كل من -FLAG

GCN4-hAPRIL و FLAG GCN4-mAPRIL كما هو موصوف. تم كذلك تضمين شاشة عداد باستخدام بروتين معلم بـ FLAG من غير APRIL (FLAG-ACR30-myc-his) لاستبعاد النسائل ذات التفاعلية المناعية القوية مع القمم اللاصقة النوعية إما لـ FLAG أو ACRP30 (القمم اللاصقة غير ذات الصلة الموجودة في المولد المناعي الأصلي). تم فحص الأورام الهجينة الموجبة لـ APRIL (APRIL البشري أو الفأري) من حيث نشاط إعاقة المستقبل بواسطة ELISA كما هو موصوف في المثال 3. باختصار، تم طلاء TACI-Fc الناتجة عن عودة الارتباط الجيني على أطباق ذات قعر مسطح من 96-عين من نوع Maxisorp عند 100 نانوجرام/عين في 0.1 مولار من محلول منظم من الكربونات-البيكربونات (الرقم الهيدروجيني 9.6)، طوال الليل في 4 درجة مئوية. تمت إعاقة الأطباق باستخدام 1% BSA في 1 ضعف من PBS لمدة 1 ساعة في 37 درجة مئوية متبوعة بعدد 3 مرات غسل في 1 ضعف من PBST (مع 0.025% تووين). تم الخلط الأولي لـ APRIL المرقم بـ FLAG الناتج عن عودة الارتباط الجيني (الفأري أو البشري) بتركيز من 50 نانوجرام/مل في محلول منظم للارتباط مع سائل طافٍ من أوساط ورم هجين متعادلة عند الإمكان إلى 10 ميكروجرام/مل من تركيز IgG. تم إجراء حضانة أولية لجسم مضاد لـ APRIL لمدة 1 ساعة في 30 درجة مئوية مع الخلط قبل إضافة بأطباق مطلية بـ TACI-Fc، متبوعة بحضانة من 1 ساعة، بالمثل في 30 درجة مئوية. تم التحديد الكمي للكشف عن TACI-Fc مقيد بـ FLAG-APRIL باستخدام جسم مضاد لـ FLAG M2 مترافق مع HRP (Sigma Aldrich) مستخدم في تخفيف 1: 10000 كما هو موصوف في المثال 3. تم عزل الأورام الهجينة التفاعلية المناعية من APRIL والتي أظهرت على الأقل نسبة 10% من التثبيط لكل من APRIL البشري أو APRIL الفأري، مستنسخ بشكل فرعي بواسطة تخفيف محدود، وتتم إعادة تقييم ارتباط APRIL ونشاط الإعاقة وعيار IgG بواسطة ELISA كما هو موصوف. تم كذلك تشكيل صور مماثلة من أورام هجينة بنشاط إيجابي لكن بعيارات IgG منخفضة لتحديد نسائل منتجة لـ IgM محتملة. تم اختيار الأورام الهجينة الإيجابية لتحديد مقدار الزراعة، تنقية جسم مضاد وتحديد سمات آخر كما هو موصوف في المثال 2.

المثال 2: تنقية وتحديد سمات الأجسام المضادة لـ APRIL المشتقة من الأورام الهجينة الفأرية

تمت زراعة ثلاثة عشر نسيلة من الأورام الهجينة من المثال 1 بمقياس أعلى بشكل متتابع من أطباق من 96 عين إلى أطباق من 24 عين ولاحقًا بأوعية T150 (20 مل من حجم مزرعة). قبل التنقية، تم نقل الخلايا للخارج من أوساط انتقائية من HAT في أوساط محددة مسبقًا، من Ig منخفضة. تم تجميع السوائل الطافية 3-5 أيام بعد نقل الأوساط وتصفيتها بواسطة الطرد المركزي، متبوع بالترشيح التعقيمي من خلال أغشية 0.22 ميكرومتر PES (Corning). تم التأكد من عيارات IgG بواسطة قياس التداخل الحيوي كما هو موصوف. تم تخفيف السوائل الطافية 1: 1 بمقدار 2 ضعف من محلول منظم للارتباط من بروتين G (1 مولار جليسين، 2 مولار NaCl، الرقم الهيدروجيني 9.0،). تمت تنقية الأجسام المضادة بواسطة كروماتوجراف ألفة من بروتين G باستخدام 1 مل من أعمدة HiTrap من بروتين G (GE Health Care) عند معدل تدفق من 1 مل/دقيقة ووفق توصيات الصانع. تم الفصل التتابعي لـ IgG من عمود بروتين G بواسطة خفض الرقم الهيدروجيني باستخدام 0.1 مولار من محلول منظم من الجليسين، الرقم الهيدروجيني 2.8 متبوع بتعادل فوري باستخدام 2 مولار TRIS، الرقم الهيدروجيني 8.5. تمت إعادة صياغة الأجسام المضادة المنقاة بواسطة الفصل الغشائي في 1 ضعف PBS، الرقم الهيدروجيني 7.4 متبوع بتركيز بواسطة الترشيح الفائق باستخدام AMICON Ultra-30 30 كيلو دالتون من وحدة ترشيح MWCO. تم تحديد تركيز جسم مضاد نهائي بشكل طيفي ضوئي قياسي بواسطة NanoDrop باستخدام مكافئ اندثار عام للأجسام المضادة الفأرية (IgG1). تم التأكيد على نقاء الجسم المضاد وسلامته بواسطة SDS-PAGE في ظل كل من ظروف الاختزال وعدم الاختزال. تم تحديد نظير جسم مضاد باستخدام طقم تكوين نظائر فأري من ELISA mAb السريع (Thermofisher Scientific/Pierce) المتصل بتحليل المتوالية المبدئي (انظر المثال 3). تم تحديد جميع الأجسام المضادة المنقاة بحيث تكون في الغالب من توزيع IgG1 وG2a؛ كانت السلاسل الخفيفة محددة جميعها على أنها من فئة كابا. تم تحديد مجموعة فرعية صغيرة من الأجسام المضادة لـ APRIL التفاعلية المناعية المشتقة من الفئران B-002/B-003 (مثل، 02-009، 02-016، 046، الأشكال 1أ-1ب) على أنها IgMs ولم يتم دفعها للأمام للتنقية.

تم كذلك تحديد سمات الأجسام المضادة المنقاة لارتباط APRIL، التفاعلية التبادلية لأنواع APRIL (APRIL البشري مقابل APRIL فأري)، ونشاط إعاقة مستقبل باستخدام TACI-Fc. للارتباط،

تم استخدام ELISA بشكل غير مباشر معتمد على APRIL لتحديد بواسطة التقريب الأول الألفة النسبية من الأجسام المضادة المنقاة لـ APRIL بالنسبة لأي من APRIL البشري أو APRIL الفأري. كانت طريقة ELISA كما هو موصوف بشكل عام أعلاه. تلخيصًا، تم طلاء HA-GCN4 hAPRIL (وحدات حمض أميني بنائية 105-250) و HA-GCN4 mAPRIL (وحدات حمض أميني بنائية 96-241) بكثافة 50 نانوجرام/عين. تم إكمال خطوات الإعاقة والغسل كما هو موصوف. تم التحديد الكمي لارتباط الأجسام المضادة لـ APRIL بـ APRIL باستخدام تخفيف من 8 نقاط من جسم مضاد للاختبار اجتاز مقياس لوغاريتمي من أربعة. تم الكشف عن ارتباط جسم مضاد بـ APRIL باستخدام مترافق (H IgG+HRP-L) مضاد لفأر من أرنب (Jackson ImmunoResearch Laboratories). تم تحليل بيانات ارتباط جسم مضاد بواسطة تحليل ارتجاعي غير خطي باستخدام ملائمة من 3 متغيرات لتحديد قيم الارتباط القصوى وقيم EC50 الظاهرية. يتم توضيح النتائج في الشكل 3. تم استخدام الأجسام المضادة h01A أحادية النسيلة المضادة لـ APRIL، البشرية النوعية (الموصوفة، مثل، في Guadagnoli, M. et al. Blood 117, 6856-6865 (2011))، الموصوفة في هذا الطلب باسم 1313 mAb، و A019C11 (الموصوفة، مثل، في Jagessar, S. et al. J Neuroimmune Pharmacol 7:557-570 (2012))، المشار إليها في هذا الطلب باسم 0201 mAb، في صورة عينات مقارنة إيجابية للارتباط بـ APRIL بشري ولأغراض المقارنة. تم بالمثل استخدام جسم مضاد نوعي فأري Apry-1-1 (Adipogen) لتحديد ارتباط جسم مضاد بـAPRIL فأري كميًا.

تم بالمثل قياس نشاط إعاقة مستقبل للأجسام المضادة لـ APRIL بواسطة ELISA باستخدام TACI أو BCMA الناتج عن عودة الارتباط الجيني (نطاق (نطاقات) خارج الخلية تم التعبير عنه ومنقى في صورة بروتينات اندماج Fc في تجربة معتمدة على تنافس الارتباط. لهذه التجربة، تم إنتاج TACI-Fc أو BCMA-Fc الناتجة عن عودة الارتباط الجيني التي تم إنتاجها في خلايا HEK 293 عقب نقل العدوى المؤقت لهذه الخلايا باستخدام pc-tPA-Fc لناقل التعبير الوراثي عن Fc. كتلخيص، تم إنشاء هذا الناقل من ناقل تعبير وراثي ثديي رئيسي pcDNA3.1 (Life Technologies) باستخدام تقنيات الاستنساخ الجزيئات القياسية. تم تصميم ناقل بحيث يتضمن متوالية متطابقة لبدء انتقال بالموضع 5' Kozak متبوع بمتوالية إشارة tPA بالطرف N لمعالجة

وإفراز محسن للبروتين الناتج عن عودة الارتباط الجيني في الأوساط في صورة بروتين قابل للذوبان. تم اندماج الأطراف c من of نطاقات APRIL الخاصة بالارتباط خارج الخلية من TACI بشري أو BCMA بشري في إطار مع جزء من Fc من IgG1 بشري يبدأ في الموضع E98 في CH1. تم تخليق متواليات DNA عقب تحسين الرامزة للتعبير الوراثي للثدييات واستنساخها في pcDNA3.1 بشكل معتاد في صورة سلسلة Bam H1-Xba. تم استنساخ الصور المتغيرة من المستقبل في الناقل الناتج في صورة شظايا DNA من Asc1-Bbs1 أو Asc1-Not 1 بالاعتماد على التصميم واستراتيجية الاستنساخ. تشتمل TACI-Fc على متواليات TACI بشري 29-110 تتضمن كل من نطاقات CRD1 وCRD2 والتي تناظر بشكل عام أتاسيسبت تحلل مستقبل يعتمد على TACI-Fc. يتم وصف هذه المتوالية في هذا الطلب باسم HuTACI-Fc-001 (أو بشكل أكثر شيوعًا في صورة TACI-Fc ما لم تتم ملاحظة ما هو خلاف ذلك). تتضمن فقط صورة متغيرة من TACI، التي تم التعبير عنها بالمثل في صورة بروتين اندماج Fc المنطقة CRD2. يمكن أن تتضمن TACI المنطقة الطرفية C (أو ما يطلق عليه "المطارد") من الأحماض الأمينية 110 إلى ما يقارب 166 والذي تسبق بشكل فوري النطاق خارج الغشاء. يشتمل BCMA-Fc على نطاق الارتباط السيتوكيني خارج الخلية (وحدات حمض أميني بنائية 1-54) والموصوف في هذا الطلب باسم HuBCMA-Fc-001 (أو بشكل أكثر شيوعًا باسم BCMA-Fc ما لم يرد ما هو خلاف ذلك).

تم طلاء TACI-Fc أو BCMA-Fc الناتجة عن عودة الارتباط الجيني على أطباق من 96 عين في 0.1 مولار محلول منظم من الكربونات-البيكربونات (الرقم الهيدروجيني 9.6)، طوال الليل في 4 درجة مئوية. تم غسل الأطباق ثلاث مرات مع 1 ضعف PBST (PBS + 0.025% تووين 20) متبوع بإعاقة بـ 1% BSA في 1 ضعف من PBS، 37 درجة مئوية لمدة 1 ساعة. تم إجراء جميع خطوات الغسل اللاحقة بمقدار 1 ضعف PBST. لتقييم إعاقة جسم مضاد، تمت حضانة أولية إما باستخدام 15 نانوجرام/مل أو 50 نانوجرام/مل HA-GCN4-huAPRIL مع تركيزات جسم مضاد متغيرة تتراوح من 0.03-30 ميكروجرام/مل في محلول منظم للارتباط متكون من 1% BSA و0.025% تووين-20 في 1 ضعف من PBS. تم إجراء الحضانة المسبقة في 30 درجة مئوية لمدة 1 ساعة مع الخلط. ثم تمت إضافة خليط أولي من

جسم مضادAPRIL مع 50 نانوجرام/مل APRIL أو 15 نانوجرام/مل APRIL بأطباق مطلية بـ TACI-Fc أو BCMA-Fc، على التوالي، وحضانته لمدة ساعة إضافية عند 30 درجة مئوية. تم التحديد الكمي لـ APRIL للارتباط مرقم بـ HA لأي من المستقبلات باستخدام جسم مضاد بعلامة HRP مضاد لـ HAمتعددة النسيلة من ماعز (Abcam) مضاف بتخفيف 1: 10000 متبوع بتطور قياسي حراري باستخدام 100 ميكرولتر/عين من ركيزة TMB تم تحضيرها حديثًا (KPL) تم إجراؤه حتى 30 دقيقة في درجة حرارة الغرفة قبل إخماد التفاعل الإنزيمي بإضافة 1 ع من حمض الكبريتيك. تم التحديد الكمي لإشارة ELISA بواسطة الامتصاص في 450 نانو مولار. يتم توضيح النتائج في الأشكال 2أ-2ب والشكل 3. تم تحليل بيانات ELISA بواسطة ارتداد غير خطي. تم حساب قيم IC50 بالاعتماد على ملائمة من 4 متغيرات من منحنيات معايرة جسم مضاد. حيث يكون الأمر ممكنًا، يتم حساب % من التثبيط بالاعتماد على تعادل البيانات حتى حالة ألا توجد عينة مقارنة من جسم مضاد (0% تثبيط) مقابل الركيزة (لا يوجد APRIL)، الواردة في صورة 100% من التثبيط. تم استخدام mAb 1313 وmAb 0201 مضاد للبشر في صورة عينات مقارنة إيجابية ولأغراض المقارنة. الأجسام المضادة غير المعيقة Aprly-1 أو Aprly-5 (Enzo Biosciences) في صورة عينات مقارنة سلبية. تم بشكل عام استخدام جسم مضاد للإعاقة، نوعي لفأر Aprily-1-1 (Adipogen) في صورة عينة مقارنة إيجابية في التجارب باستخدام APRIL فأري (HA-GCN4-mAPRIL).

تم كذلك تقييم النشاط الوظيفي للأجسام المضادة لـ APRIL باستخدام اختبار تحويل إرسال إشارة لمستقبل يعتمد على الخلية. في هذا الاختبار، يتسبب ارتباط APRIL بأي من TACI أو BCMA في تنشيط مستقبل يؤدي، بدوره، إلى تنشيط بعدي NF-κB، عامل انتساخي يتدخل بشكل مطلق في التغييرات المبرمجة في التعبير الوراثي لجين الخلية B والنمط الظاهري. تم وصف استخدام سلالات الخلية المرسلة NF-κB الناشئة لهذا الغرض في الدراسات. يسمح استخدام سلالات الخلايا غير المتجانسة (غير شبيهة باللمفاوية) تفتقر إلى التعبير الوراثي عن TACI أو BCMA لكن حيث يمكن أن يتم إدخال TACI أو BCMA بشكل خارجي من خلال نقل عدوى لتحليل متحكم فيه، محدد بمستقبل من إرسال إشارات APRIL وتثبيط هذه الإشارة بواسطة الأجسام المضادة لـ APRIL. لهذا الغرض، تم اختيار NF-κB /293/GFP-LucTM من سلالة خلية

مرسل NF-κB المشتقة من 293TN التجارية (System Biosciences). يتم بشكل ثابت نقل العدوى لهذه الخلايا بالجينات لكل من GFP ولوسفيراز حباحبي موضوع في ترادف في ظل تحكم انتساخي لمعزز CMV أدنى (mCMV) ونسخ متعددة من عنصر تعرف على NF-κB.

تم الحفاظ على 293/GFP-LucTM/ NF-κB ونموها في وسط نمو خلية 293TN (وسط قاعدي من DMEM مكمل بـ GlutaMAX و FBS) وفق إرشادات الصانع. تم استخدام بلازميدات التعبير الوراثي cDNA عن TACI/pcMV6-XL4 و BCMA/pcMV6-XL4 (Origene) لصور نقل العدوى. تشفر هذه البلازميدات TACI بشري كامل الطول (TNFRSF13B، رقم الوصول NM_012452) أو BCMA (TNFRSF17، رقم الوصول NM_001192) تم نقل العدوى لخلايا مرسل 293TN بكثافة تقارب 510 x6 خلايا/مل (>90% حيوية) باستخدام PEI-MAX كالتالي: لـ TACI/pcMV6-XL4، 10.4 نانوجرام/مل (~1 نانوجرام/عين)؛ BCMA/for pcMV6-XL4 83 نانوجرام/مل من مزرعة خلايا (~8 نانوجرام/عين). تم إبقاء تركيز البلازميد الإجمالي ثابتًا في 1.67 ميكروجرام/مل من حجم المزرعة (167 نانوجرام/عين) باستخدام pcMV6-XL4 من ناقل فارغ كما هو مطلوب للحفاظ على مقادير البلازميد ثابتة لكل نقل عدوى. تم تحديد حجم صور نقل العدوى بشكل ملائم بالاعتماد على عدد الأطباق المطلوبة. تم نقل 100 ميكرولتر من خليط نقل العدوى إلى كل عين. تم نقل الأطباق إلى جهاز حاضن بدرجة حرارة 37 درجة مئوية مع 5% CO2 لمدة 20-24 ساعة.

في اليوم 2، تمت الحضانة الأولية لـ APRIL الناتج عن عودة الارتباط الجيني (HA-GCN4-APRIL) بجسم مضاد مخفف بشكل تسلسلي في أوساط مزرعة 293TN مكتملة قبل الإضافة إلى الخلايا. بشكل مختصر، لتنشيط يتدخل فيه APRIL من تحويل إشارة TACI، تم خلط 40 نانوجرام/مل APRIL (2 ضعف من تركيز مستهدف) 1: 1 بجسم مضاد مخفف تتابعيًا (بالمثل مخفف في أوساط مزرعة الخلية) في طبق من 96 عين؛ لتنشيط يتدخل فيه APRIL لتحويل إشارة BCMA ، تم بالمثل خلط 200 نانوجرام/مل APRIL (2 ضعف من التركيز المستهدف) بنسبة 1: 1. تمت حضانة خليط جسم مضاد- APRIL لمدة 1 ساعة في 37 درجة مئوية مع الرج. تمت إضافة 40 ميكرولتر من الحضانة المسبقة إلى مزرعة الخلايا منقولة العدوى عقب إزالة أوساط الزراعة للخلية المستنفذة. تمت حضانة الخلايا في 37 درجة مئوية كما ورد أعلاه لمدة

20-24 ساعة إضافية. تم التحديد الكمي لاحقًا لنشاط لوسيفراز مدفوع بـ NF-κB باستخدام طقم لوسيفراز ONE-Glo™ (Promega) بشكل عام وفقًا لبروتوكول الصانع، لكن مع تعديلات بسيطة. تم قياس وحدات فلورية نسبية (RLUs) في أطباق من 96 عين أبيض معتم باستخدام جهاز قراءة لوح قياسي باللمعان. يتم توضيح النتائج في الشكل 4. تم تشكيل البيانات بشكل متعادل مع حالة عدم وجود عينة مقارنة من Ab بعد تصحيح ركيزة إشارة الاختبار (لا يوجد APRIL). تم اشتقاق قيم IC50 من تحليل ارتدادي غير خطي لملائمة منحنيات معايرة جسم مضاد مع ملائمة من أربعة متغيرات. تم استخدام الأجسام المضادة 1313 و0201 بشكل معتاد في صورة عينات مقارنة إيجابية. في حالة استخدام APRIL فأري الناتج عن عودة الارتباط الجيني، تم استخدام apry1-1، في صورة عينة مقارنة إيجابية. تم بشكل معتاد استخدام الأجسام المضادة غير المتعادلة المضاد لـ APRIL البشري الأجسام المضادة Aprily-1 أو Aprily-5 بشكل معتاد في صورة عينات مقارنة سلبية.

المثال 3: تحديد واستنساخ جزيئي لمتواليات جلوبيولين مناعي مضاد لـ APRIL

تم في البداية تحديد متواليات جين VH و VL من الأجسام المضادة الفأرية المشتقة من تصفية ورم هجيني بواسطة PCR ترانسكريبتاز معكوس لـ RNA من خلية B باستخدام مجموعة من مجموعة محددة سلفًا من بادئات نوعية لمتوالية Ig فأري ذات تحلل متنوع. اعتمد تصميم بادئ بالموقع 5' لعمل متواليات VH على تحليل شامل لقاعدة بيانات جلوبيولين مناعي فأري بمحاذاة مناظرة مع المتواليات الرائدة المتغيرة. من هذا التحليل، تم إنشاء مجموعات عنقودية من متواليات رائدة VH (أو تثبيتها بالاعتماد على الصلة مع المتوالية وتمثيل "العائلات"الجرثومية)؛ مجموعة فريدة من البادئات، تنبأ كل من بتلدين بشكل أكثر نوعية لكل عائلات متوالية VH المثبتة المذكورة واستخدامها في صورة خليط في تفاعل RT-PCR. تم تصميم البادئات بالموقع 3' للتلدين في المنطقة الثابتة من السلسلة الثقيلة. كانت مجموعة البادئ المذكورة أقل تعقيدًا بشكل طبيعي وكانت متناظرة مع المتواليات الفريدة في CH1 التي تحدد الأربعة من المناطق الثابتة من IgG الفأرية المعروفة (IgG1، IgG2a، IgG2b و IgG3). تم تكبير متواليات VH المتعلقة بـ IgM كما ورد أعلاه لكن استبدال بادئ نظير IgM بالموضع 3'. بالمثل، تم استخدام ما يطلق عليه نهج RT-PCR "بادئ مجمع" لتضخيم متواليات VL المناظرة من RNA لورم هجين فأري. تم بالمثل إجراء

استفسار جهازي عن جميع المتواليات الرائدة من VL المعروفة. بينما تتشارك السلاسل الخفيفة كابا ولمدا لم يتم تصميم متواليات المنطقة الثابتة ولا المنطقة المتغيرة، التي تفصل المجموعات من البادئ (نوعية لكابا مقابل لمدا). تم تصميم البادئات بالموقع 3' على متوالية منطقة ثابتة بسلسلة خفيفة نوعية لنظير (كابا مقابل لمدا) بأسلوب تناظري مع ذلك الموصوف أعلاه لمتواليات السلسلة الثقيلة. تم تناول تضخيم RT-PCR بمتواليات جين ورم هجين من RNA بخلية B باستخدام الطق الثابتة الأخرى. بشكل مختصر، تم استخلاص RNA من 0.5-2x 610 من الخلايا باستخدام طقم RNeasy (Life Technologies) وفق إرشادات الصانع. تم تسهيل تحلل الخلية باستخدام Qiashredder أو طريقة ذات صلة لاستخلاص حمض نووي أولي. تم التحديد الكمي لـ RNA المنقى بواسطة امتصاص بالأشعة فوق البنفسجية UV . تم إكمال تخليق cDNA وتضخيم PCR لاحق (باستخدام خلائط بوليمراز Taq بلاتينية وبادئات موصوفة أعلاه) في ترادف باستخدام طقم Superscript III One Step RT-PCR (Life Technologies). تمت تنقية نواتج تضخيم PCR باستخدام طقم تنظيف Qiaquick PCR (Life Technologies) وتحديدها كميًا بواسطة امتصاص بالأشعة فوق البنفسجية UV عند 260 و280 نانو مولار باستخدام مقياس ضوئي طيفي من نوع Nanodrop. تم كذلك تحليل منتجات PCR بواسطة استشراد كهربائي بهلام آجاروز للتأكيد على الحجم المتنبأ به والهلام المنقى حسب الحاجة. تم تحديد متواليات جين VH و VL بواسطة عمل متواليات بشكل مباشر من منتجات PCR باستخدام البادئات المتشابكة. تلى بيانات المتوالية المبهمة إعادة تضخيم لـ RNA خلية بواسطة RT PCR كما هو موصوف أعلاه لكن مع تعديل على البروتوكول واستخدام مجموعة فرعية من مجموعات بادء مجمعة أصغر؛ حال الضرورة تم استنساخ منتجات PCR بواسطة استنساخTA في ناقل وسيط) ونقلها في TOP10 مؤهل كيميائيًا (Life Technologies) أو DH5α (New England Biolabs) وفق بروتوكولات الصانع. تم تحليل بيانات متوالية DNA باستخدام قواعد بيانات متاحة بشكل عام (مثل، نظام المعلومات الوراثي المناعي الدولي (IMGT)، VBase، أو NCBI Ig-Blast) لتقييم استخدام السلالة الجرثومية، تحديد متواليات CDR وتعيين نظير مزعوم عند الإمكان. بشكل عام، هذه الاستراتيجية الخاصة بإنشاء المتواليات أدت إلى تحديد متواليات VH الفريدة لكل ورم هجيني مقصود؛ تسببت عدة نسائل في تحديد سلاسل خفيفة متعددة.

تم تضخيم متواليات VH و VL من Ig إنتاجية بواسطة PCR واستنساخها بشكل منفصل إلى نواقل التعبير الوراثي o-pcMG2 و o-pcMK2 من Ig، على التوالي، للإنتاج الناتج عن عودة الارتباط الجيني في خلايا HEK293 في صورة أجسام مضادة ذات نظائر من IgG2 فأري مقترن (HC) وكابا (LC). تم تصميم بادئات نوعية لجين بالاعتماد على متواليات VH و VL محددة كما هو موصوف أعلاه. تضمن تصميم البادئ 18-23 من النيوكليوتيدات المتراكبة المتممة للمناطق الإطارية المناظرة من متواليات الجين المتغيرة بالإضافة إلى متواليات متممة للناقل مصممة لإتاحة استنساخ معتمد على عودة الارتباط الجيني بواسطة تجميعة Gibson معدلة مندمجة في إطار بمتواليات منطقة متغيرة من خلال ارتباط DNA كما هو موصوف أدناه. تمت مساعدة تصميم البادئ من خلال استخدام منشأ NEB (New England Biolabs) أو برنامج Primer3.

تضمن تصميم البادئ الإضافي تضمين متواليات التعرف على إنزيم النيوكلياز الداخلي التقييدي على أطراف 5' المحددة للاستنساخ الفرعي حسب الحاجة. في حالة متواليات متغيرة مبهمة، تضمن تصميم البادئ استخدام متواليات نيوكليوتيد منحلة بشكل بسيط (في المواضع 1-2) أو رامزات بديلة ("أفضل تخمين") موجهة بواسطة معرفة الإطار الجرثومي المتنبأ به المحدد في تحليل متوالية VH و VL الأصلية.

بالنسبة لتكوين النسائل الجزيئية بواسطة RT PCR، تم استخلاص RNA من أورام هجينة بشكل عام كما هو موصوف. تم تخليق نسيلة أولى من cDN باستخدام Superscript III First Strand Synthesis Supermix (Life Technologies) وفق بروتوكول الصانع. تم تكبير 2.5 ميكرولتر من DNA من قالب cDNA بواسطة PCR باستخدام بوليمراز DNA مرتفع الدقة من نوع Q5 (New England BioLabs). تضمن التضخيم ما مجموعه 35 دورة بواسطة PCR "لمسي" باستخدام بشكل أولي تضخيم من ثلاثة خطوات لعدد 10 دورات متبوعة 25 دورة تنطوي على 2 من خطوات التضخيم (التلدين والتمديد كل منهما في 72 درجة مئوية). تم تقييم نواتج تضخيم PCR بواسطة الاستشراد الكهربائي لهلام الآجاروز للتأكد من النقاء، الحجم الصحيح، والمقادير التقريبية. تم إجراء تنقية هلام لمنتجات PCR عند الضرورة باستخدام طقم تنقية هلام Qiaquick (Qiagen). تم التحويل للصورة الخطية لنواقل التعبير الوراثي من HC و LC لـ Ig وتحضيرها للاستنساخ بواسطة تقييد الاهتضام المزدوج لإنزيم نووي داخلي. تمت لاحقًا

إزالة المعالجة بمجموعة الفوسفوريل للأطراف 5، من النواقل المهتضمة بفوسفيتاز قلوي على شكل قشري متبوع بكبح الحرارة للإنزيمات. تم ربط منتجات PCR في 50 نانوجرام من ناقل محول للصورة الخطية (منقى بالهلام) باستخدام منشأ NEB (New England Biolabs) بنسبة مولارية من 2: 1 من وليجة: ناقل. تم تحويل 2 ميكرولتر من تفاعل الارتباط في E. coli المؤهل بشكل كيميائي (DH5α، New England Biolabs) ووضعها في أطباق على LB مع مضاد حيوية. تم اختيار النسائل الناتجة عن عودة الارتباط الجيني بواسطة عمل متواليات DNA من مستعمرة متبوع بتنقية بلازميد من النسائل الإيجابية في 200 مل من حجم E. coli باستخدام أطقم من توكسين داخلي منخفض من نوع Purelink Maxiprep (Life Technologies) وفق بروتوكولات الصانع.

لإنتاج الجسم المضاد الناتج عن عودة الارتباط الجيني، تم استخدام ما يقارب 225 ميكروجرام من كل من نواقل التعبير الوراثي Ig المنقاة (HC وLC) لنقل عدوى بشكل انتقالي لخلايا HEK 293F. تم نقل عدوى لحوالي 2 x 10 6 من خلايا/مل باستخدام مادة كاشفة لنقل العدوى أساسها PEI-Max وزراعتها في أوساط خلية 293 من النوع الحر لإجمالي 5-7 يوم. تم التحديد الكمي لعيار جسم مضاد بواسطة قياس التداخل الحيوي باستخدام مستشعرات حيوية مثبت ببروتين (أ) (Pall Biosensors).

تمت تنقية الأجسام المضادة الناتجة عن عودة الارتباط الجيني من السائل الطافي للمزرعة الذي يتبع التصفية بواسطة الطرد المركزي بالسرعة المنخفضة والترشيح المعقم من خلال 0.22 ميكرومتر من أغشية PES متبوع بإضافة خليط مثبط بروتياز (Cocktail III، Thermofisher) لتقليص أثر التحلل البروتيني. تمت تنقية الأجسام المضادة بواسطة كروماتوجراف ألفة البروتين (أ) باستخدام 1 مل من عمود Hitrap للبروتين (أ) (GE Healthcare) بتخفيف رقم هيدروجيني منخفض كما هو موصوف متبوع بالتعادل بواسطة TRIS، الرقم الهيدروجيني 8.5.. تمت إعادة صياغة الأجسام المضادة وتركيزها في 1 ضعف من PBS، الرقم الهيدروجيني 7.4 بواسطة الفصل الغشائي الترادفي والترشيح الفائق باستخدام وحدات تركيز طرد مركزي Amicon-Ultra

المثال 4: الارتباط في المعمل وأنشطة إعاقة المستقبل للأجسام المضادة لـ APRIL

تم تحديد سمات الأجسام المضادة الناتجة عن عودة الارتباط الجيني لـ APRIL بالنسبة إلى كل من ارتباط APRIL وأنشطة إعاقة المستقبل باستخدام كل من طرق تعتمد على ELISA وطرق إرسال إشارات من الخلية كما هو موصوف. كما هو موضح في الأشكال 5-6، أشار ارتباط جسم مضاد من المرور الأول بـ APRIL بشري بواسطة ELISA غير مباشر إلى الأجسام المضادة العديدة ذات آلفات الارتباط المنخفضة والأقل من النانو مولارية بالمستهدف السيتوكيني بالاعتماد على قيم EC50 التي تم استقرائها من صور التحليل المنتكس غير الخطي لمنحنيات معايرة جسم مضاد. الأجسام المضادة 2218، 2419، و2621 تحديدًا APRIL البشري المقيد تحديدًا مع آلفات الارتباط المستهدفة الظاهرية التي تقل عن 0.2 نانو مولار؛ الأجسام المضادة 3530 و2922 لـ APRILالبشرية المقيدة بآلفات الارتباط المستهدفة الظاهرية بين 0.2 نانو مولار و1 نانو مولار. أشار 3125 APRIL البشري المقيد بألفة منخفضة بشكل واضح (<1 نانو مولار). أشار تحليل مماثل لارتباط لجسم المضاد أحادي النسيلة بـAPRIL فأري متجانس إلى أن mAb 3530 فقط كان له ارتباط بين الأنواع تبادلي قابل للتقدير مع مستهدف (البيانات غير موضحة). تم تقييم التحليل الوظيفي لنشاط إعاقة جسم مضاد بواسطة ELISA تنافسي باستخدام مستقبل-Fc في صورة جزيء ترابطي لاحتجاز جزيء ترابطي في شكل أساسه 96 عين كما هو موصوف. تضمن هذا التحليل استخدام كل من مستقبلات متعلقة بـ TNFRمن APRIL ذات صلة حيويًا (TACI بشري وBCMA بشري) لأغراض تقييم أي انتقائية بالنسبة إلى تضاد يتدخل فيه الجسم المضاد من تفاعلات APRIL ومستقبل البينية. كما هو موضح في الشكل 9، تم حساب قيم IC50 لجسم مضاد من تحليل غير خطي لمنحنيات معايرة جسم مضاد. تم استخدام الأجسام المضادة الخاصة بالإعاقة المضادة للبشر 1313 و0201 في صورة عينات مقارنة موجبة ولأغراض مقارنة. تم استخدام جسم مضاد غير محايد Aprily-5 (Enzo Biosciences) في صورة عينة مقارنة سلبية. بالاعتماد على البيانات الواردة في المعمل المذكورة، أظهرت جميع الأجسام المضادة الناتجة عن عودة الارتباط الجيني إعاقة جزئية على الأقل لـAPRIL البشري على TACI-Fc بشري. كما هو موضح في الشكل 7، أعاقت الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218، 2419، 2621، 3327، و3530 ارتباط APRIL-TACI بقيم IC50 المناظرة في المدى المنخفض أو الأقل من النانو مولاري. يمكن أن يبدو أن MAbs 3125 و2922 تعوق بقدر ما القدرة المنخفضة، بقيم IC50 أكبر من 10 نانو مولار. كما هو موضح في الشكل 8،

يشير تقييم مماثل لإعاقة مستقبل باستخدام BCMA-Fc إلى أن الأجسام المضادة 2218، 2419، و3327 تعد قادرة بالمثل على إعاقة ارتباط BCMA بالمدى المنخفض أو الأقل من النانو مولاري للقدرة. يمكن أن يبدو MAb 3530 انتقائي بشكل نسبي بالنسبة إلى إعاقة ارتباط APRIL بـ TACI-Fc بالمقارنة مع BCMA-Fc؛ حيث أن هذا الجسم المضاد يمكن النظر إليه على أنه "انتقائي تجاه TACI." لا يبدو أن MAb 2621 يعوق ارتباط APRIL بـ BCMA-Fc كما تم تقييمه في هذا الاختبار؛ كذلك، يمكن النظر إلى mAb 2621 على أنه جسم مضاد "نوعي تجاه TACI" بشكل قوي.

تم بشكل إضافي تقييم النشاط الوظيفي (تضاد المستقبل) للأجسام المضادة لـ APRIL باستخدام اختبار مرسل استنساخي NF-κB معتمد على الخلية، عمودي لتقييم تثبيط تنشيط إشارة مستقبل يتدخل فيه APRIL. انطوى هذا الاختبار على التعبير الوراثي غير المتجانس لـ TACI كامل الطول (عابر للغشاء) أو BCMA بواسطة نقل العدوى ببلازميد مؤقت في وسلالة خلايا HEK293 معالجة وراثيًا تمتلك جين مرسل لوسيفراز منشط بشكل انتساخي من NF-kB منقول إليه العدوى بشكل ثابت. تم بشكل عام إجراء اختبار كما هو موصوف باستخدام Hu APRIL الناتج عن عودة الارتباط الجيني في صورة المصدر الخارجي لسيتوكين تنشيط مستقبل. تم معايرة البيانات مع عينة المقارنة من جسم مضاد السلبية بعد طرح ركيزة الإشارة (لا يوجد APRIL أو Ab). يتم تلخيص البيانات في الأشكال 11أ-11ب. بالاعتماد على هذه البيانات، تم كذلك التأكد من أنشطة إعاقة المستقبل القوي للأجسام المضادة أحادية النسيلة 2218 و2419 بأسلوب معتمد على الجرعة من جسم مضاد. تضمنت هذه الأنشطة إعاقة كل من مستقبلات BCMA وTACI. أظهرت الأجسام المضادة أحادية النسيلة 2922 و3125 بشكل نوعي نشاط أقل، متسق مع الأنشطة المنخفضة نسبيًا منها في ELISA العائق لمستقبل Fc (أي، بالمقارنة مع 2218 mAbs و2419). يمكن أن نعزو صور التفاوت الظاهرة بين هذين الاختبارين إلى مستويات التعبير الوراثي عن المستقبل التفاضلي، تحول بروتين، أو العوامل الحيوية الأخرى غير الموجودة في اختبارات الارتباط المعتمدة على ELISA الأقل تعقيدًا. بالرغم من ذلك، تظهر هذه البيانات، المأخوذة بشكل مجمع، نشاط وظيفية واضح للأجسام المضادة الناتجة عن عودة الارتباط الجيني لـ APRIL بالنسبة إلى تضاد نشاط APRIL الموصوف في هذا الطلب.

تتضمن البيانات التجريبية الإضافية، على سبيل المثال، ما يلي. يتم توضيح ارتباط الأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية بـ APRIL بشري في الشكل 16. يتم توضيح آلفات الارتباط النسبية للأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية في الشكل 17. يتم توضيح تثبيط جسم مضاد لإرسال الإشارات بمستقبل يتدخل فيه APRIL في الأشكال 18أ-18ب. يتم توضيح تثبيط جسم مضاد بارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF من TACI وBCMA في الأشكال 19أ-19ب. يتم تلخيص تثبيط جسم مضاد من ارتباط APRIL بكل من TACI-Fc بشري و TACI-Fc بشري في الجدول في الشكل 20.

المثال 5: التفاعلية التبادلية بين الأنواع للأجسام المضادة لـ APRIL

بالإضافة إلى توضيح النشاط الوظيفي للعديد من الأجسام المضادة لـ APRIL، تم كذلك تقييم التفاعلية التبادلية للأجسام المضادة المذكورة بالنسبة إلى الارتباط والإعاقة لكل من APRIL الفأري و APRIL البشري. استخدم تحديد السمات المذكور المجموعة ذاتها من الاختبارات في المعمل كما هو موصوف لكن مع تضمين APRIL فأري معلم بـ HA بشكل تناظري (R&D Systems). لأغراض توضيحية، يتم تضمين مجموعة فرعية من البيانات من ELISA لإعاقة تعتمد على مستقبل Fc (كل من TACI-Fc وBCMA-Fc). في هذا التحليل، تمت مقارنة 3530 mAb مع الأجسام المضادة 1313 (جسم مضاد للإعاقة مضاد لـ APRIL نوعي بشري)، Apry-1-1 (جسم مضاد للإعاقة مضاد لـ APRIL نوعي فأري) وجسم مضاد Aprly-5 غير متعادل (عينة مقارنة سلبية). يتم تلخيص بيانات نشاط إعاقة مستقبل معاير بجسم مضاد في الأشكال 10أ-10ب لإعاقة ارتباط APRIL بـ TACI-Fc بشري وBCMA-Fc بشري، على التوالي. بالاتساق مع البيانات الأخرى، يمكن أن يبدو 3530 mAb جسم مضاد "انتقائي لـ TACI" بالاعتماد على خواص التعادل النسبية له (TACI مقابل BCMA). علاوة على ذلك، كان الجسم المضاد قادرًا على الإعاقة بشكل ظاهري لكل من الفأري وارتباط APRIL بـ TACI-Fc بقوة قابلة للمقارنة (قيم IC50 ظاهرية). لمعلوماتنا، يعد ذلك المثال الأول من جسم مضاد لـ APRIL تفاعلي تبادلي بين الأنواع مع كلا التضمينين بالنسبة إلى القدرة النوعية للقمة اللاصقة كما الاستخدام في التطوير المعملي الأولي للجسم المضاد المذكور باستخدام نماذج قوارض ذات صلة بالمرض (متماثلة جينيًا).

يتم كذلك توضيح أنشطة الإعاقة التبادلية بين الأنواعAPRIL من الأجسام المضادة لـ APRIL في الأشكال 21أ-21ب.

المثال 6: النشاط الوظيفي لجسم مضاد لـ APRIL لتقليل IgA بالمصل في الجسم الحي

بالإضافة إلى دوره في تعزيز نمو الورم، يضطلع APRIL السيتوكيني بعدة أدوار حيوية في تنظيم مناعة اقتباسية ومخاطية حيال تعديل وظيفة الخلية B وT. تتضمن نشاط التوليد المناعي المذكور حث إنتاج IgA في خلايا B من خلال حث يتدخل فيه مستقبل لتحويل فئة Ig ، تكاثر الخلية B ، وبقاء خلايا بلازما متعلقة بـ IgA+. يؤدي هذا الدور المركزي لـAPRIL في إنتاج IgA إلى أن تكون إمكانياته قادرة على العمل بصورة مستهدف علاجي للأمراض المنطوية على إنتاج مختلف التنظيم لـ IgA و/أو تكوين معقدات مناعية تحتوي على IgA. يمكن أن تتضمن هذه الأمراض لكنها لا تنحصر في الاعتلال الكلوي IgA ، التهاب الأوعية الدموية المتعلق بـ IgA (مثل، فرفرية Henoch-Schodein)، SLE، اعتلالات جاما أحادية النسيلة المتعلقة بـ IgA، مرض الكبد الكحولي، وهكذا. يمكن بالتالي أن يتم تقييم القدرة الحيوية لجسم مضاد لـ APRIL علاجي في الجسم الحي بالاعتماد بشكل مباشر على تقليل مستويات IgA بالمصل عقب إعطاء الجسم المضاد المذكور في نموذج قارض معملي. إزاء تحقيق ذلك، تم كذلك استخدام جسم مضاد نوعي لـ APRIL الفأري، الذي يعمل على الإعاقة Apry-1-1 (Adipogen) المستخدم كما هو موصوف في هذا الطلب في صورة مقارنة لتقييم نشاط جسم مضاد لـ APRIL في المعمل في صورة مادة اختبار. تم إعطاء جرعات لفئران B6C3F1 ذكور متوافقة العمر (عمر 6-10 أسبوع) بمقدار 20 مجم/كجم من جسم مضاد مرتين أسبوعًا من خلال حقن في البريتوني 12 لمدة 8 أسابيع. تم استخدام المحلول الملحي في صورة عينة المقارنة السلبية (المادة الناقلة). تمت مراقبة مستويات جلوبيولين مناعي نوعي لنظير بالمصل (IgG، IgM، وIgA) بشكل منفرد بواسطة ELISA بما يقارب كل 12 يوم. تمت مراقبة أوزان الجسم 3 مرات أسبوعيًا، الدموية والصور الكيميائية للمصل، والصحة العامة للحيوانات بشكل منتظم. تم سحب الدم قبل إعطاء الجرعات (اليوم صفر، عمليات نزف أولية). حدثت عمليات نزف للأحياء في نهاية 2 أسبوع (نهاية المرحلة 1) في 4 أسابيع، و6 أسابيع. حدثت صور النزف الطرفية في نهاية 8 أسابيع. يتم توضيح النتائج في الأشكال 12أ-12ب.

في هذه الدراسة، أدى الإعطاء المزمن لجسم مضاد لـ APRIL وظيفي مع نشاط إعاقة موثق في المعمل إلى تخفيض في مستويات IgA بالمصل أقل من 50%. تمت ملاحظة الانخفاض باليوم 24 وتم إبقائها على مسار معالجة الجسم المضاد. لم يكن للمعالجة باستخدام جسم مضاد فأري لـ APRIL أي تأثيرات تفاضلية إحصائية على مستويات Ig الإجمالي بالمصل بالنسبة إلى عينة المقارنة؛ لم تتأثر الدمويات وكيمياء الدم بالمثل.

المثال 7: تعيين القمة اللاصقة

تم استخدام الصور المتغيرة من APRIL البشري الموجهة بالموضع لتعيين القمة اللاصقة. كما هو موضح في الشكل 22، يتم وصف APRIL على أنه ثلاثي وحدات (سمائي، أخضر، وماجنتي). يتم وصف القمة اللاصقة التقليدية المحتوية على موقع ارتباك مستقبل مرتفع الألفة CRD2 بالأزرق الداكن. تمت ملاحظة مواضع تغييرات الحمض الأميني مع رقم يسبق الحمض الأميني من النوع غير المعالج والطفرة التي تليه (مثل، R233G تمثل طفرة من الأرجنين في الموضع 233 بالنسبة للجليسين).

تم إجراء تخطيط القمة اللاصقة للأجسام المضادة التوضيحية 4035، 2419، و3833. تم تقييم ارتباط جسم مضاد بصور متغيرة بشرية وفأرية بواسطة ELISA. يتم القيام بمقارنة مع جسم مضاد مرجعي 1313. تم احتجاز FLAG-tagged APRIL من أوساط مزرعة خلايا باستخدام جسم مضاد لـFLAG. يتم توضيح النتائج في الأشكال 23أ-23ب، 24أ-24ب، و25أ-25ب. تم إجراء تخطيط قمة لاصقة متمايز للأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية بواسطة توليد طفرة موجهة بالموقع. تم إجراء تحديد سمات أولي لموقع ارتباط APRIL البشري بواسطة توليد طفرة موجهة بالموقع لمواضع الحمض الأميني المختارة داخل APRIL متبوع بتقييم ارتباط جسم مضاد مع هذه الصور المتغيرة بواسطة ELISA. يتم توضيح البيانات التوضيحية لثلاثة من الأجسام المضادة لـ APRIL 4035 (الدوائر المصمتة)، 2419 (المربعات المصمتة)، و1313 (المثلثات المفتوحة) في الشكل 26 لأغراض توضيحية.

يتم توضيح خواص الارتباط التفاضلي للأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية في الجدول 6. ترد وحدات الحمض الأميني البنائية التوضيحية التي ترتبط بجزيء الجسم المضاد لـ APRILs

الموصوفة في هذا الطلب. تشكل واحدة أو أكثر من هذه الوحدات البنائية المذكورة جزء على الأقل من منطقة ارتباط على APRIL. تتم الإشارة إلى الوحدات البنائية التوضيحية داخل منطقة الارتباط المتوقع أن يكون لها تأثير على الارتباط (مثل، المعتمدة على دراسات تكوين طفري موجهة بالموقع الموصوفة في هذا الطلب) بحرف "X". تتم الإشارة إلى الوحدات البنائية التوضيحية المتوقع أن يكون لها تأثير ضعيف أو ليس لها تأثير على الارتباط (مثل، المعتمدة على دراسات تكوين طفري موجهة بالموقع الموصوفة في هذا الطلب) بحرف "N" لأغراض المقارنة.

الجدول 6. خواص الارتباط التفاضلي للأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية (يكشف الجدول المتواليات ذات أرقام الهوية: 338-341، على التوالي، بترتيب الظهور)

		1313		4035		3833		2419	
		يوجد تأثير	لا يوجد تأثير	يوجد تأثير	لا يوجد تأثير	يوجد تأثير	لا يوجد تأثير	يوجد تأثير	لا يوجد تأثير
موضع الحمض الأميني	الحمض الأميني								
129	Asp								
130	Asp								
131	Ser								
132	Asp	X							
170	Leu								

			X		X	N		Val	174
								Thr	175
	X	N			X		X	Phe	176
								Thr	177
								Met	178
								Gly	179
								Gln	180
	X	N		N			X	Val	181
	X	N			X		X	Gln	190
								Thr	192
					X		X	Arg	195
								Cys	196
								Ile	197
								Met	200
								Pro	201
								Ser	202
								His	203
								Asp	205

			X		X	N		Arg	206
N			X		X		X	Tyr	208
				N				Ser	226
	X			N		N		Ile	228
								Pro	230
								Arg	231
								Ala	232
								Arg	233
N		N		N			X	Asn	237
								His	241

المثال 8: تحويل الأجسام المضادة المشتقة من فأر لـ APRIL للصورة المتوافقة مع البشر

تم اشتقاق الأجسام المضادة لـ APRIL المختارة من تطعيم الفأر كما هو موصوف في هذا الطلب. تم لاحقًا تحويل المناطق المتغيرة من الأجسام المضادة المختارة، أي 2419، 4035، و4540 للصورة المتوافقة مع البشر لأغراض الاستخدام العلاجي المحتمل وتقليص توليد المناعة. بشكل مختصر، تم إجراء التحويل لصورة متوافقة مع البشر بواسطة تحديد السلالات الجرثومية البشرية القريبة من السلسلة الثقيلة المتغيرة الفأرية (VH) والخفيفة المتغيرة (VL). بمجرد تحديده، تم تطعيم مناطق تحديد التمامية (CDRs) من VH وVL بـ mAb2419 على قوالب سلالات جرثومية من VH وVL البشرية على التوالي باستخدام تصميم موجه بالبنية. تم بشكل انتقائي إدخال طفرات إضافية (تتضمن الطفرات العكسية على الوحدات البنائية الرئيسية في mAb الفأري) بالاعتماد على الفحص البصري للنموذج البنيوي. تم بشكل ناتج عن عودة الارتباط الجيني إنتاج بنيات الجسم المضاد المتوافق مع البشر في خلايا HEK293 عقب نقل العدوى المؤقت للنواقل المنفصلة للتعبير الوراثي عن السلسلة الثقيلة والخفيفة. تمت تنقية الأجسام المضادة الناتجة عن عودة

الارتباط الجيني بواسطة كروماتوجراف ألفة البروتين (أ) باستخدام الطرق القياسية. تم لاحقًا اختبار الأجسام المضادة المتوافقة مع البشر من حيث الارتباط بـ APRIL، إعاقة المستقبل الوظيفية (التفاعلات البينية بين TACI-APRIL وBCMA-APRIL) والثبات الحراري باستخدام اختبار فك طي بروتين فلوري تألقي بمسح تفاضلي. تمت مقارنة النشاط النسبي ومنحنيات الثبات بالأجسام المضادة الرئيسية، الفأرية المعتمد عليه التحويل للصورة المتوافقة مع البشر.

المثال 9: أنشطة الارتباط والإعاقة للمستقبل للأجسام المضادة لـ APRIL المتوافقة مع البشر في المعمل

تم قياس الارتباط النسبي الأجسام المضادة لـ APRIL التوضيحية بواسطة ELISA غير مباشر. يتم توضيح ارتباط صور متغيرة متوافقة مع البشر من الأجسام المضادة الفأرية 4035 و2419 بـ APRIL بشري في الشكل 27أ-27ب، على التوالي. يتم توضيح ارتباط صورة متغيرة متوافقة مع البشر من جسم مضاد لتفاعل تبادلي من بشر لفأر 4540-063 لكل من APRIL البشري وAPRIL فأري في الأشكال 28أ-28ب، على التوالي. يتم القيام بمقارنة الأجسام المضادة لـ APRIL المتوافقة مع البشر مع الأجسام المضادة الفأرية الرئيسية (غير المتوافقة مع البشر) لأغراض المقارنة. يتم تلخيص قيم EC50 التي تم استقرائها في الأشكال 29أ-29ب. ترتبط جزيئات الجسم المضاد التوضيحية بـ APRIL بألفة بيكومولار.

تم كذلك قياس آلفات الارتباط الظاهرية للأجسام المضادة 2419-1406 و4035-062 مع APRIL البشري ثلاثي الوحدات بواسطة ELISA. تم تثبيت ثلاثي الوحدات من APRIL بواسطة الاندماج بالطرف N من APRIL مع نطاق معالجة أوليجوميري لسحاب أيزوليوسين (GCN4). يتم توضيح ارتباط APRIL بـ TACI-Fc بشري لأغراض المقارنة. يتم توضيح نتائج ارتباط ELISA في الشكل 29ج. يتم تلخيص قيم EC50 بالبيكومولار المشتقة من منحنيات الارتباط الموصوفة في الشكل 29ج في الشكل 29د. أظهر الجسم المضاد ارتباط بقيمة بيكومولار (pM) الارتباط بـ APRIL البشري ثلاثي الوحدات كما هو مقاس بواسطة ELISA. تمت ملاحظة ارتباط مرتفع الألفة 2419-1406 و4035-062 بـ APRIL نسبي بالنسبة لارتباط APRIL مع المستقبل الخاص به (TACI-Fc).

تم قياس تثبيط ارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF من TACI وBCMA بواسطة صور متغيرة من IgG2κ متوافق مع البشر من جسم مضاد 2419 رئيسي، مشتق من فأر. يعتمد الاختبار على ELISA لإعاقة مستقبل باستخدام APRIL البشري الناتج عن عودة الارتباط الجيني (R&D Systems) وأي من TACI-Fc بشري (الشكل 30أ) أو BCMA-Fc (الشكل 30ب). يتم تضمين الجسم المضاد الرئيسي، الخيمري 2419 (VH-VL فأري مطعم على مناطق ثابتة من IgG1κ بشري) لأغراض المقارنة كما يكون عبارة عن جسم مضاد لـ APRIL مضاد للبشر خيمري 4035. تم تحليل التثبيط بواسطة ارتداد غير خطي باستخدام ملائمة منحنى من أربع متغيرات عقب التعادل حتى نشاط 100% (لا توجد عينة مقارنة من جسم مضاد). يتم تلخيص قيم IC50 في الشكل 33.

تم قياس تثبيط ارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF من TACI (الشكل 31أ) وBCMA (الشكل 31ب) بواسطة صور متغيرة إضافية متوافقة مع البشر من 2419 (IgG2κ) 2419-0205 و2419-1406 والصورة المتغيرة المتوافقة مع البشر (4035-062) من جسم مضاد رئيسي 4035. يعد الجسم المضاد المتوافق مع البشر 4035-062 من النوع الفرعي من IgG1κ. يتم تضمين الصور الخيمرية، غير المتوافقة مع البشر من الأجسام المضادة المشتقة من فأر 4035 و2419، و1313 لأغراض المقارنة. يعد mAb1313 عبارة عن جسم مضاد لـ APRIL للمقارنة. تم استخدام TACI-Fc وBCMA-Fc. يتم تلخيص قيم IC50 في الشكل 33.

تم قياس تثبيط ارتباط APRIL بمستقبلات TNFSF من TACI (الشكل 32أ) وBCMA (الشكل 32ب) بواسطة صور متغيرة متوافقة مع البشر من جسم مضاد متعادل بشكل تبادلي مع APRIL الفأري/البشري 4540. يعد الجسم المضاد المتوافق مع البشر 4540 من النوع الفرعي من IgG1κ. يتم تضمين الجسم المضاد الرئيسي 4540 (الخيمري غير المتوافق مع البشر) والمتوافق مع البشر 4035-062 (الأشكال 30أ-30ب) لأغراض المقارنة. تم تحليل التثبيط بواسطة ارتداد غير خطي باستخدام ملائمة منحنى من أربع متغيرات كما هو موصوف للأشكال 29أ-29ب والأشكال 30أ-30ب. يتم كذلك تلخيص قيم IC50 في الشكل 33. تمت ملاحظة إعاقة أقل من النانو مولار ارتباط APRIL بالمستقبل لأغلب الأجسام المضادة المختبرة.

تشير هذه النتائج إلى أن التحويل للصورة البشرية وإعادة تشكيل الصور (مثل، كما IgG2) بشكل عام، إن لم يكن دومًا، يؤدي إلى احتجاز قابل للمقارنة لأنشطة إعاقة المستقبل.

تم تقييم تثبيط الجسم المضاد لإرسال إشارات مستقبل يتدخل فيها APRIL. تم تقييم تثبيط إرسال إشارات بين الخلايا من NFκB يتدخل فيه مستقبل APRIL باستخدام سلالة خلايا مرسل HEK NFκB 293 عقب نقل عدوى مؤقت إما بـ TACI لمستقبلات عائلة TNF بشري كامل الطول أو نواقل التعبير الوراثي BCMA cDNA. تتم معايرة البيانات مع حالة عدم وجود عينة مقارنة من جسم مضاد (100%). يتم توضيح تثبيط إرسال إشارات NFκB يتدخل فيه TACI وBCMA في الأشكال 34أ-34ب، على التوالي.

يصف الشكل 35 قيم IC50 التقريبية لتثبيط جسم مضاد لإرسال إشارات مستقبل يتدخل فيه APRIL. يتم استقراء البيانات من الأشكال 34أ-34ب بالاعتماد على تحليل ارتدادي غير خطي باستخدام ميل متغير، ملائمة من ثلاثة متغيرات لتركيز جسم مضاد مقابل الاستجابة. لم تظهر عينة مقارنة من جسم مضاد سلبية (لا يوجد ارتباط بـAPRIL) أي نشاط في هذا الاختبار (البيانات غير موضحة). تشير هذه النتائج إلى تثبيط قوي لمسار إرسال إشارات بعدية من NFκB يتدخل فيه APRIL (بقيمة IC50 منخفضة أو أقل من النانو مولار) بواسطة جزيء جسم مضاد لـ APRIL توضيحي. تحدث الإعاقة مع كل من مستقبلات TACI وBCMA.

المثال 10: تقييم قدرة نوعية لارتباط جسم مضاد لـ APRIL بـ APRIL

تم تقييم الأجسام المضادة لـ APRIL المختارة للتفاعلية التبادلية الممكنة مع أعضاء أخرى من العائلة الكبيرة من TNFa (TNFSF) من السيتوكينات، المتضمنة: TNFα البشري (TNFSF2؛ Adipogen)، CD40 البشري (TNFSF4، Adipogen)، FasL البشري (TNFSF6، Adipogen)، TRAIL البشري (TNFSF10، Adipogen)، RANKL البشري (TNFSF11؛ Adipogen)، Tweak البشري (TNFSF12؛ Abcam)، BAFF البشري والفأري (TNFSF13B، AB Biosciences وAdipogen، على التوالي)، و LIGHTالبشري (TNFSF14، Adipogen). تتشارك هذه السيتوكينات درجة متغيرة من المتوالية كما صور

تجانس بنيوي مرتفع الدرجة. من ضمنها، تبدو BAFF أنها ذات الصلة الأقرب بـ APRIL، بمقدار 29% من التطابق و53% من تماثل متوالية الحمض الأميني.

تم تقييم الارتباط بواسطة بروتوكول ELISA غير مباشر باستخدام طرق مماثلة موصوفة لتقييم ارتباط APRIL ؛ تم استخدام السيتوكينات التي تم تثبيتها بطبق ELISA في 50 نانوجرام لكل عين وبعد ذلك تعريضها لمحلول من كل من الأجسام المضادة للاختبار عند تركيز ثابت من 10 ميكروجرام/مل من مترافقات جسم مضاد متعدد النسيلة من HRP من Ig مضاد للبشر أو مضاد فأري (Jackson Laboratories) للكشف عن ارتباط جسم مضاد. أشارت النتائج التي تم تقديمها في الشكل 36 إلى أن إحدى عشر من الإثنى عشر من الأجسام المضادة المختبرة في هذا الاختبار ترتبط بشكل نوعي بـ APRIL مع عدم وجود أي تفاعلية تبادلية قابلة للقياس مع أعضاء TNFSF الأخرى بدرجة كبيرة أعلى ركيزة الاختبار. أوضح جسم مضاد 4338 ارتباط قابل للكشف بكل من الصور البشرية والفأرية من BAFF وتم استخدامه في صورة عينة مقارنة للاختبار. توضح mAbs 2419-1406 و4035-062 تفاعلية تبادلية للبروتين ضئيلة أو خارجية في صف كثيف يزيد عن 4500 من بروتينات غشائية بشرية (RETROGENIX™). يتم توضيح مثال تصميم صف تعبير وراثي عن البروتين في الشكل 37أ- يتم إجراء تصفية توكيدية/ثانوية على 12 من البروتينات (الأشكال 37ب-37ج). تمت ملاحظة الارتباط بمستقبلات Fc لكل من 2419-1406 و4035-062 كما تم التنبؤ به. تمت ملاحظة الارتباط الأضعف بـ FcγR1 لجسم مضاد 2419-1406 متسقة مع تلك التي بها نظير IGg2. تم كذلك الكشف عن ارتباط طفيف بـ PDGFR بالنسبة لـ 2419-1406. لم تتم ملاحظة الارتباط بأي من المستهدفات الغشائية الأخرى عدا تلك الموصوفة للجسم المضاد 4035-062

المثال 11: تحديد القمة اللاصقة المستهدفة لقدرة جسم مضاد لـ APRIL قصوى

تم تخطيط القمة اللاصقة لجزيء جسم مضاد لـ APRIL توضيحي، 2419 mAb، باستخدام توليفة من أدوات وبيانات تجريبية وحوسبية. تضمنت هذه الطرق والبيانات الناتجة 1) التصوير البلوري منخفض الوضوح من Fab 2419 mAb في معقد مع APRIL البشري (الأحماض الأمينية 115-250) في ترادف مع 2) تكوين النماذج البنيوية (الشكل 38أ)، و3) تكوين طفري لتشبعAPRIL في مواضع مختارة داخل سطح APRIL الذي حدث في توليفة مع عرض سطح

APRIL في الخميرة (الشكل 38ب). كما هو موضح في كل من الأشكال 38أ-38ب، يستهدف جزيء الجسم المضاد قمة لاصقة رباعية، غير خطية تتخطى مونومرين مختلفين من APRIL داخل معقد ثلاثي أكبر. تتراكب القمة اللاصقة من 2419 بدرجة كبيرة مع منطقة من APRIL تناظر موقع ارتباط مستقبل مرتفع الألفة (موقع CRD2) حيوي لكل من إعاقة مستقبل TACI و BCMA (الشكل 38ب). يتراكب كذلك موقع ارتباط مستقبل ثانوي (موقع CRD1) مع القمة اللاصقة 2419 مع تضمينات لإعاقة التفاعلات البينية لـ TACI-APRIL. بالاعتماد على هذا التحليل، تتضمن المواضع داخل APRIL التي تحدد القمة اللاصقة من 2419 V133، V181، E185، Q187، G188، R189، Q190، E191، T192، R195، H218، L219، H220، S226، I228، P230 (الواقعة في المونومر (أ))؛ V121، I123، Q139، P140، A141، L142، N237، S239، P240، و H241 (الواقعة في المونومر (ب)).

يظهر تحليل أكثر تركيزًا من هذه القمة اللاصقة بواسطة توليد طفرات من مواضع يمكن الوصول إليها من خلال السطح من نقطة APRIL إلى وحدة فرعية من المواضع داخل القمة اللاصقة الكبيرة من 2419 (الموصوفة بنيويًا في الشكل 38أ) التي تبدو أنها حرجة بشكل محدد من حيث ارتباط جسم مضاد. يتم بشكل تجريبي تحديد ما يطلق "وحدات النقاط الساخنة البنائية"، أي، الوحدات البنائية المذكورة الحيوية للتفاعل البيني بين APRIL و mAb 2419) باستخدام توليفة من الطرق الموصوفة أعلاه) كما تلك المواضع حيث تسببت الطفرة من المتوالية من النوع غير المعالج حتى تقريبًا أي وحدة حمض أميني بنائية في فقد كبير لارتباط 2419 بـ APRIL. تتضمن أمثلة هذه المواضع V181، Q190، T192، و I228 على أحد المونومرات، و A141 و H241 على مونومر مجاور.

الجدول 8. وحدات الحمض الأميني البنائية من APRIL البشري التوضيحية التي ترتبط بـ mAb 2419 (ترقيم حمض أميني معتمد على المتوالية ذات رقم الهوية: 85)

الموضع	المونومر	نقطة ساخنة
بشري		

	A	V133
Y	A	V181
	A	E185
	A	Q187
	A	G188
	A	R189
Y	A	Q190
	A	E191
Y	A	T192
	A	R195
	A	H218
	A	L219
	A	H220
	A	S226
Y	A	I228
	A	P230
	B	V121
	B	I123

Q139	B	
P140	B	
A141	B	Y
L142	B	
N237	B	
S239	B	
P240	B	
H241	B	Y

تلخيصًا، تتراكب القمة اللاصقة بالمناطق التي تم التنبؤ بها لإعاقة المستقبل القصوى، وتستهدف قمة لاصقة لا خطية، رباعية تتجاوز مونومرين مختلفين من APRIL، تدخلات لتحقيق تعادل الصور النشطة الأكثر حيوية من APRIL (ترايمر).

المثال 12: الخواص الصيدلانية للأجسام المضادة لـ APRIL

تم قياس الثبات الحراري للجزيئات المضادة لـ APRIL التوضيحية، 2419-1406 و4035-062، باستخدام اختبار المسح الفلوري Sypro-Orange® (الشكل 39أ). ترد درجات حرارة الانصهار الحراري (قيم Tm) لكل من 2419-1406 و4035-062 في الشكل 39ب. يظهر mAb 2419-1406 و mAb 4035-062 ثبات حراري مرتفع.

تم استخدام نموذج فأري tg32 في صورة بديل للتنبؤ بـ PK لحركيات دوائية من جسم مضاد (PK) في البشر. تم كذلك تقييم PK لجسم مضاد للمقارنة (IgG1) مع PK تم تثبيتها مسبقًا من تقريبًا 25 يوم (في البئر) في هذه الدراسة لأغراض مقارنة. كما هو موضح في الأشكال 40أ-40ب، تمت ملاحظة خواص PK من جزيء جسم مضاد لـ APRIL توضيحي، 2419-1406 و4035-062، في سلالة فأري محورة وراثيًا من FcRn متوافقة مع البشر tg32.

المثال 13: تقلل التفاعلية التبادلية عبر الأنواع للأجسام المضادة لـ APRIL بشكل فعال من مستويات IgA بالمصل في فئران

يعد mAb الفأري4540 عبارة عن مضاد APRIL تفاعلية تبادلية عبر الأنواع (فأري وبشري) مع نشاط تعادل مستقبل. يستهدف mAb 4540 قمة APRIL لاصقة متراكبة لـ mAb 2419-1406. تم استخدام mAb4540 في صورة بديل لتقييم تأثير معالجة mAb بمضاد APRIL على خفض مستويات IgA بالمصل في فئران C57/BL6. تم إعطاء جرعات فئران بعمر 11 أسبوع بشكل أقل من مزمن (1 مرة أسبوعيًا بواسطة حقن في البريتوني) مع 20 مجم/كجم من mAb 4540، mAb 3833، أو جسم مضاد للمقارنة مع نظير لمدة سبع أسابيع. تم التحديد الكمي لمستويات المصل القاعدية من IgA الإجمالي بواسطة ELISA. كما هو موضح في الشكل 41، قللت معالجة mAb 4540 أو mAb 3833 مستويات IgA بالمصل في فئران C57/BL6.

تضمين كمرجع

يتم بذلك تضمين جميع المطبوعات، براءات الاختراع، وأرقام الوصول كمرجع بأكمله كما لو أنه تمت الإشارة إلى أن كل منشور منفرد أو براءة اختراع منفردة محددين بشكل خاص ومنفرد قد تم تضمينها كمراجع.

المكافئات

بينما تمت مناقشة نماذج معينة من الاختراع الخاص بالموضوع الفني، تعد المواصفة أعلاه توضيحية وغير مقيدة. ستتضح الكثير من التغييرات في الاختراع لذوي المهارة في المجال عند مراجعة هذه المواصفة وعناصر الحماية أدناه. ينبغي تحديد المجال الكامل للاختراع كمرجع لعناصر الحماية، بجانب المجال الكامل للمكافئات الخاصة بها، والمواصفة، بجانب التغييرات المذكورة.

قائمة المتواليات

<110> VISTERRA, INC.

<120> جزيئات جسم مضاد لـ APRIL واستخداماتها

<130> P2029-7004WO

5

<140>

<141>

<150> 62/422,848

<151> 2016-11-16 10

<150> 62/399,087

<151> 2016-09-23

<150> 62/313,684 15

<151> 2016-03-25

<150> 62/259,897

<151> 2015-11-25

<160> 346

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 1

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

10 <400> 2

Ser Tyr Asp Gly Tyr

1 5

15 <210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 3

Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val

1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 4

Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile Gly Thr Asn Ser Ile His

1 5 10 15

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 5

His Ala Ser Asn Leu Glu Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 6

Leu Gln Ser Arg Lys Ile Pro Tyr Thr

1 5

<210> 7

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 7

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn 5

1 5

<210> 8

<211> 16 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 15

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 8

Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 9

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 9

Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Thr

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 10

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

1 5 10 15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 12

Tyr Pro Leu Arg Gly Ser

1 5

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 13

His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 14

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 15

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 16

Gln Gln Ser Asn Lys Asp Pro Tyr Thr

1 5

<210> 17

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<400> 17

Asp Tyr Thr Ile His

1 5

10

<210> 18

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 18

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

5

Asp

<210> 19 10

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220> 15

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 19

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Glu Leu Gly Arg Leu Thr Ser Lys Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 20

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 20

Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly 5

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30 10

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

15

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Thr Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 21

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 21

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1 5

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 22

Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr

1 5

<210> 23

<211> 7 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 10

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 23

Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr

1 5 15

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 24

Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 25

Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu

1 5 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 26

Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 27

Ser Tyr Gly Ile Asn

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 28

Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 116

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 29

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Leu Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala

115

<210> 30

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 30

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

1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 31

<400> 31

000

5

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 32

Tyr Pro Arg Asp Ser Ser

1 5

<210> 33

<211> 12

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 33

Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<400> 34

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Asn Leu Met His

1 5 10 15

10

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 35

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro

1 5

5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 36 15

Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Trp Thr

1 5

<210> 37

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 37 10

Ser Tyr Asp Val Phe

1 5

<210> 38 15

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 38

Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 39

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

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Val Phe Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Lys Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 40

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 40

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala

20 25 30

Gly Thr Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Thr

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 41

<400> 41

000

<210> 42

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 42

Asp Pro Glu Thr Gly Gly

1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 43

Trp Asn Asp Gly Asp Tyr

1 5

<210> 44

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 44

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

<210> 45

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 45

Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro

1 5

<210> 46

<211> 9 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> 10 المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 46

Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr

1 5 15

<210> 47

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 47

Asp Tyr Glu Met His

1 5

<210> 48

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 48

Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15 5

Gly

10

<210> 49

<211> 115

<212> PRT

15 <213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 49

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ile Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 50

<211> 112

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

5

<400> 50

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

1 5 10 15

10

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

20 25 30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser 15

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 51

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<400> 51

Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

10

<210> 52

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 52

Asn Pro Tyr Asn Gly Asp

1 5

5

<210> 53

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 53 15

Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 54

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 54

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

<210> 55

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 55

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

<210> 56

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 56

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 57

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 57

Gly Tyr Phe Met Asn

1 5

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 58

Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

15

<210> 59

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 59

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala His

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Ser Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 60

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 60

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr

20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys

85 90 95

Glu Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 61

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 61

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 62

Asp Pro Asp Thr Gly Asp

1 5

<210> 63

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 63

Trp Thr Gly Gly Asp Tyr

1 5

5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 64

Asp His Glu Met His

1 5

<210> 65

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 65

Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 66

<211> 115

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 66

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His

20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys

85 90 95

Thr Arg Trp Thr Gly Gly Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Thr Leu Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 67

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn

1 5 10 15

<210> 68

<400> 68

000

5

<210> 69

<400> 69

000

10

<210> 70

<211> 112

<212> PRT

15 <213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 70

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly

85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 71

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 71

gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaac cttctcagtc tctgtctctc 60

acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacataagct acgatggtta caataactac 180

aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aaactactat 300

gattacgaag actggtactt cggtgtctgg ggcacaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 72

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 72

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctatgt ctctagggaa gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgtcagt attattggta ctaattcaat acactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc atgcatccaa cctagaaact 180

ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctagaacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg aagatgatgt tgcaatctat tactgtctgc aaagtaggaa gattccgtac 300

11700

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 73

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 73

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaaac ccggggcatc agtgaggctg 60

tcctgcgagg cttctggcta caccttcacg gactatacta tacactgggt aaagcagagg 120

tctggacagg gtcttgagtg gattggatgg atttaccctc taagaggtag tataaactac 180

aatgagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcggaca aatcctccag cacagtctat 240

ttggagcttg gtagattgac atctaaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacacgga 300

gcctactata gtaacgcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 74

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 74

aacattgtaa tgacccaatc tccagcttca ttggctgtgt ctctaggtca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga gagtgttgat aatgatggca ttagatttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct cactattaat 240

cctgtggaga ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaataa ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 75

<211> 348

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 75

gaggtccagc ttcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggata tactttcaca agctacggta taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gcctggaatg gattggatat atttatattg gaaatggtta tgctgagtac 180

aatgagaggt tcaagggcaa ggccacactg acttcagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct atttctgtgc actatactat 300

ccctggttta cttactgggg ccaggggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 76

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 76

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctttctgcat ctgtgggaga ttctgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagctgaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatgata ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 77

<211> 363

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 77

caggttcagc tgcaccagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagttg
60

tcctgcaaga cttctggcta caccttcaca agctacgatg tcttctgggt gaagcagagg
120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatccta gagatagtag tactaaatac
180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcatac
240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaaagagggg
300

tatgattatg acaagagggg ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc
360

tca 363

<210> 78

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 78

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccatc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgtcagt tttgctggta ctaatttaat gcactggtac 120

caacagagac cagggcagca acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaacct 180

ggggttccta ccaggtttag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caatatccat 240

cctgtggagg aagatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaggga atatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 79

<211> 345

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 79

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacttttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaggt tcaagggcaa ggccatactg actacagaca aatcctccat cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatggaat 300

gatggcgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 80

<211> 336

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 80

gatgttgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atttcttgca agtcaagtca gagcctctta tacagtaatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttcaacaga ggcctggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaaa cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgaaga tttgggactt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tacacgttcg gagggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 81

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 81

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcctttact ggctacttta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtga tactttctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag cacagcccac

240

atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcactct attattgtgc aagcgaaggt 5

300

gatggttact actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca

360

10

<210> 82

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية 15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

20

<400> 82

gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 83

<211> 345

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 83

caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gaccatgaaa tgcactgggt gagacagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagtt attgatcctg acactggtga tactacctac 180

aatcagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct tttactgtac acggtggact 300

ggggggact actggggcca tggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 84

<211> 336

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 84

gatgctgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctct 60

atctcttgca agtcgagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttccaacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaga cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tatacgttcg gatcggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 85

<211> 250

<212> PRT

<213> الإنسان

<400> 85

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys

100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys

115 120 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg

130 135 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

145 150 155 160

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe

165 170 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr

180 185 190

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr

195 200 205

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile

210 215 220

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

225 230 235 240

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

245 250

<210> 86

<211> 234

<212> PRT

<213>الإنسان

<400> 86

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys

100 105 110

Asn Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg

115 120 125

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

130 135 140

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe

145 150 155 160

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr

165 170 175

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr

180 185 190

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile

195 200 205

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

210 215 220

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

225 230

<210> 87

<211> 247

<212> PRT

<213>الإنسان

<400> 87

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys

100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys

115 120 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg

130 135 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

145 150 155 160

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe

165 170 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr

180 185 190

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr

195 200 205

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile

210 215 220

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

225 230 235 240

His Gly Thr Phe Leu Gly Leu

245

5

<210> 88

<211> 222

<212> PRT

<213>الإنسان 10

<400> 88

Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly

1 5 10 15

15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp

20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu

35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg

50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp

65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn

85 90 95

Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro

100 105 110

Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg

115 120 125

Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln

130 135 140

Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly

145 150 155 160

Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro

165 170 175

Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His

180 185 190

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

195 200 205

Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

210 215 220

<210> 89

<211> 330

<212> PRT

<213>الإنسان

<400> 89

Met Ala Ala Arg Arg Ser Gln Arg Arg Arg Gly Arg Arg Gly Glu Pro

1 5 10 15

Gly Thr Ala Leu Leu Val Pro Leu Ala Leu Gly Leu Gly Leu Ala Leu

20 25 30

Ala Cys Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Val Ser Leu Gly Ser Arg Ala

35 40 45

Ser Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ala Gln Glu Glu Leu Val Ala Glu Glu

50 55 60

Asp Gln Asp Pro Ser Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp

65 70 75 80

Pro Ala Pro Phe Leu Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro

85 90 95

Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu

100 105 110

Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly

115 120 125

Thr Val Ser Gly Trp Glu Glu Ala Arg Ile Asn Ser Ser Ser Pro Leu

130 135 140

Arg Tyr Asn Arg Gln Ile Gly Glu Phe Ile Val Thr Arg Ala Gly Leu

145 150 155 160

Tyr Tyr Leu Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn

165 170 175

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys

180 185 190

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys

195 200 205

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg

210 215 220

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala

225 230 235 240

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe

245 250 255

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr

260 265 270

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr

275 280 285

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile

290 295 300

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro

305 310 315 320

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

325 330

<210> 90

<211> 205

<212> PRT

<213> الإنسان

<400> 90

Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu

1 5 10 15

Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu Leu

20 25 30

Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu

35 40 45

Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp Gln

50 55 60

Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala

65 70 75 80

Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala

85 90 95

Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile

100 105 110

Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp

115 120 125

Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg

130 135 140

Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp

145 150 155 160

Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln

165 170 175

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

180 185 190

Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

195 200 205

<210> 91

<211> 241

<212> PRT

<213>فأر المنازل

<400> 91

Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro

1 5 10 15

Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala

20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser

35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln

50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp

65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala

85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val

100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Ala Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met

115 120 125

Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp

130 135 140

Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val

145 150 155 160

Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu

165 170 175

Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro

180 185 190

Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe

195 200 205

His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn

210 215 220

Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys

225 230 235 240

Leu

<210> 92

<211> 240

<212> PRT

<213>فأر المنازل

<400> 92

Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro

1 5 10 15

Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala

20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser

35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln

50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp

65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala

85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val

100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp

115 120 125

Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile

130 135 140

Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu

145 150 155 160

Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly

165 170 175

Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser

180 185 190

Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His

195 200 205

Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala

210 215 220

Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu

225 230 235 240

<210> 93

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

11700

<400> 93

Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

1 5

5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 94 15

Trp Ser Asp Gly Ser

1 5

<210> 95

<211> 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 95

Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 96

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 96

Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 97

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 97

Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 98

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 99

Ile Tyr Asp Val His

1 5

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

11700

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 100

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 101

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 101

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 102

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

1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105 10

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

11700

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 103

Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

1 5 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 104

Tyr Pro Gly Ser Gly Asn

1 5

<210> 105

<211> 12

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 105

Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

15

<210> 106

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 106

Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<210> 107

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 107

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 108

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr

1 5

<210> 109

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

10

<400> 109

Asp Tyr Thr Ile Asn

1 5

15

<210> 110

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 110

Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 111

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 111

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 112

<211> 112

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 112

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 113

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

1 5

<210> 114

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 114

Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr 5

1 5

<210> 115

<211> 9 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 15

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 115

Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 116

<211> 11 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> 10 المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 116

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10 15

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 117

Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro

1 5 10

<210> 118

<211> 8

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 118

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

1 5 5

<210> 119

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 119

Asn Tyr Trp Ile Gly

1 5

<210> 120

<211> 20

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 120

Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu

1 5 10 15

Lys Phe Lys Gly

20

<210> 121

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 121

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile

85 90 95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 122

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 122

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

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asp Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

5

<210> 123

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 123 15

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

1 5

<210> 124

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 124 10

Asp Pro Ser Asn Gly Gly

1 5

<210> 125 15

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 125

Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 126

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 127

Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 128

Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 129

Asp Tyr Asn Ile Tyr 5

1 5

<210> 130

<211> 17 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 15

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 130

Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Arg

1 5 10 15

Gly

5

<210> 131

<211> 120

<212> PRT 10

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

15 <223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 131

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Ile Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 132

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 132

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 133

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 133

Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp

1 5

5

<210> 134

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 134

Asp Pro Leu Asn Gly Gly

1 5

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 135

Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 136

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<400> 136

Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp Val Ser

1 5 10

10

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 137

Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 138 15

Asp Asp Asn Met Tyr

1 5

<210> 139

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 139

Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 140

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 140

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp

20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe

65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 141

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 141

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp

20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile

35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 142

<211> 6 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 10

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 142

Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr

1 5 15

<210> 143

<211> 11

11700

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 143

Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 144

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 144

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His

1 5 10 15 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT 10

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

15 <223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 145

Ser Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 146

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 146

Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His

1 5 10 15

15

<210> 147

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 147

Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro

1 5

10

<210> 148

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 148

Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Pro

1 5

5

<210> 149

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 149

Asp Tyr Asn Met Asp

1 5

<210> 150

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 150

Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe Lys

1 5 10 15

Asn

<210> 151

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 151

Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 152

<211> 112

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 152

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

1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser

20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Lys Ile

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser

85 90 95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 153

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 153

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 154

Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

1 5

<210> 155

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220> 5

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 155

Phe Pro Gly Ser Gly Ser 10

1 5

<210> 156

<211> 9 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 156

Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr 5

1 5

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 157

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 158

<211> 8 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر 10

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 158

Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

1 5 15

<210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 159

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 160

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 160

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

10

<210> 161

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 161

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 162

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 162

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

1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Asn Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<400> 163

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

1 5

10

<210> 164

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 164

Trp Asn Asp Gly Ser

1 5

5

<210> 165

<211> 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 165 15

Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 166

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 166 10

Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 167 15

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 167

Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu

1 5

<210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 168

Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 169

Asp Tyr Asp Val His

1 5

<210> 170

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 170

Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 171

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 171

Gln Ala His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln 5

1 5 10 15

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

20 25 30 10

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu

35 40 45

15

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe

65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 172

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 172

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

1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 173

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 173

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc

60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc atctatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg atggaagcac agactataat

180

gcagctttca tatctagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattgggtc

300

gaccaggcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 174

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 174

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactatcacc 60

atcacatgtc gagcaagtaa gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 175

<211> 363

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 175

caggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg
60

tcctgcaagg ctgctggcta catcttcact gactatacta taaactgggt gaagcagagt
120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaagtggtaa tcgtaaatac
180

aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccag cacagcctac
240

atgcagctca gcagcctgac ctctgaggat tctgcggtct atttctgtgc aagagagagt
300

aactacgtgg ggtactatgc tatggactat tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc
360

tca 363

<210> 176

<211> 336

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 176

gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcgttgta aatagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaat ctcctgatct acaaagtttc caatcgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcgggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgtt ttcaaggttc acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 177

<211> 363

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 177

caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctgctggata caccttcaca aactactgga taggttgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagat atttaccctg gaggtatagg aggtggttat 180

actaagtaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagacac atcctccagc 240

acagcctaca tgcagctcgg cagcctgaca tctgaggact ctgccatcta tttctgttca 300

agatcggaaa ctggacgggc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 178

<211> 318

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 178

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaat aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat taaagccagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagtga cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgaacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaa 318

<210> 179

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 179

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggtta ttcattcact gactacaaca tctactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt ccaatggtgg tcctggctac 180

aaccagaagt tcaggggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacggct cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 180

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 180

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgta aggccagtca gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcatag gtagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcatct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 181

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 181

gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcgtc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact gacgacaaca tgtactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctc tcaatggtgg tactggctac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac
300

aactacgcca cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca
360

<210> 182

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 182

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
60

atcacctgca aggccagtaa gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca
120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 5
180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacaa tgtgcagtct
240

10

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcagct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

15

<210> 183

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

20

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 183

gaggtccagc tgcagcagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat atttatccta tcaatggtta tactggctac 180

aaccagaggt tcaagaacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgcgc aagagatagt 300

aactacgttg gctggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 184

<211> 336

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 184

gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt

180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac attcaagatc

240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 185

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 185

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 186

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 186

caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcgct gactactata taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttcctg gaagtggtag tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaggggac 300

tccggtaggg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 187

<211> 318

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 187

gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaac aaatatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagtcagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagataatg caacttatta ttgtctacag tatgataatc ttctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 188

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 188

caggcgcacc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc gactatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggaatg atggaagcac agactataat 180

acagctttca tatctagact gaccatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattggtat 300

ggtggctact ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 189

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 189

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgcgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gatcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct agtctataat gcaaatgcct tagcagaagg tgtgccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc agtcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa a 321

<210> 190

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 190

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

5

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

10

<210> 191

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 191

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 192

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 192

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

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

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 193

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 193

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 194

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 194

Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 195

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 195

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 196

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 196

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 197

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 197

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr

35 40 45

Ile Gly Tyr Val Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 198

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 198

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 199

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 199

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ala Ser Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 5

115 120

<210> 200

<211> 120 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> 15 المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 200

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 201

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 201

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 202

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 202

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 203

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 203

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 204

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 204

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 205

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 205

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 206

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 206

Asp Ile Gln 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 Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 207

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 207

Asp Ile Gln 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 Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 208

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 208

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 Glu Ser Val Ser Ile Ile

20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg

85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 209

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 209

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 210

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 210

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 211

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 211

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 212

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 212

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 213

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 213

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala 5

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30 10

Thr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

15

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 214

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 214

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 215

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 215

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 216

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 216

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 217

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 217

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 218

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 218

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100 105 110

<210> 219

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 219

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp

85 90 95

Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 220

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 220

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

5

<210> 221

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

15

<400> 221

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

5

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

10

<210> 222

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 222

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 223

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 223

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 224

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 224

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 225

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 225

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115 5

<210> 226

<211> 118

<212> PRT 10

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

15 <223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 226

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Val Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 227

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 227

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 228

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 228

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 Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 229

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 229

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 Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 230

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 230

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 231

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 231

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 232

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 232

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 233

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 233

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 234

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 234

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln 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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 235

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 235

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 236

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 236

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 237

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 237

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser 5

115

<210> 238

<211> 118 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> 15 المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 238

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 239

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 239

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Val Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 240

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 240

Gln Val Thr Leu Lys 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 Thr Asp Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 241

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 241

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 Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 242

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 242

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 Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 243

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 243

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Ser Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 244

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 244

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 Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu 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 Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 245

<211> 107

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 245

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 Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu

35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 246

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 246

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 247

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 247

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala

50 55 60

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 248

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 248

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala

50 55 60

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 249

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 249

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 5

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30 10

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

15

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn

50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 250

<211> 121

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 250

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Arg Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala

50 55 60

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val

85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 251

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 251

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 252

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 252

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 253

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 253

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 254

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 254

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

5

<210> 255

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

15

<400> 255

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 256

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 256

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 257

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 257

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 258

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 258

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 259

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 260

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 260

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 261

<211> 106

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 261

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 262

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 262

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115 5

<210> 263

<211> 118

<212> PRT 10

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق" 15

<400> 263

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 264

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 118

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 265

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr

20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

10 <400> 266

Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

1 5

15 <210> 267

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 267

His Pro Tyr Tyr Gly Gly

1 5

<210> 268

<211> 10

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 268

Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr

1 5 10

<210> 269

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 269

Gly Tyr Asn Met Asn

1 5

<210> 270

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 270

Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Met
1 5 10 15

Gly

15

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 271

Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe

50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 272

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

1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg

85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 273

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 273

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 274

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 274

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 275

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 275

Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr

1 5

5

<210> 276

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<400> 276

Asp Tyr Tyr Met Asn

1 5

<210> 277

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 277

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 278

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 278

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 279

<400> 279

000

<210> 280

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 280

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

1 5 10 15

11700

<210> 281

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 281 10

Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr

1 5

<210> 282 15

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 282

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 283

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 283

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala 5

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30 10

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

15

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 284

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 284

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 285

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 285

Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr

1 5 10

<210> 286

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 286

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 287

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

11700

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 287

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln

1 5 10 15 5

Gly

10

<210> 288

<211> 120

<212> PRT

15 <213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

11700

<400> 288

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1 5 10 15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe

50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 289

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 289

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 290

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 290

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 291

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 291

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 292

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 292

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 293

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 293

Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr

1 5

<210> 294

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 294

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

5

<210> 295

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

15

<400> 295

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro

35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

5

<210> 296

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

15

<400> 296

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 297

<211> 357

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 297

gagatccagc tgcagcagtc tggagctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctgatta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gatgcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attcatcctt actatggtgg tactagcttc 180

aatcagaagt tcatgggcaa ggccacattg actgcagaca aatcttccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagagaga 300

agtaacttcc atgctctgga ctactggggt cagggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 298

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 298

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

ccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 299

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 299

caggtacaac tccaggaatc cgggcctggg ctcgtcaaac caagcgaaac actctctctc 60

acctgcaccg tttctgggtt ttctcttact atctatgacg tacattgggt aaggcaacca 120

cccgggaagg ggctggagtg gatcggtgta atctggtcag atggatctac agactacaac 180

ccatccctta aaagcagggt gaccatttct aaggacactt ccaagaacca agtatccctt 240

aaattgtcct ctgtaaccgc agcagacacc gcagtttact actgcgcacg aaattgggtt 300

gaccaagcat ggtttgcata ttggggacag ggaactcttg tcactgtgtc ttca 354

<210> 300

<211> 321

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 300

gatattcaaa tgacccaatc cccctcatca ctttcagcat ctgtcggtga tcgggtcacc 60

attacttgca gagccagtaa gaatatctac agctacctgg cttggtatca gcaaaaacct 120

ggtaaggccc ctaaacttct cgtttacaat gctaagaccc ttcccgaggg agttccttcc 180

aggttttccg gtagcgggag tggaacagat ttcaccttga ctatttctag cttgcagccc 240

gaggatttcg ctacatacta ctgccagcat cactatggaa ccccccctgac cttcggtcag 300

ggaaccaagc tcgagatcaa a 321

<210> 301

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 301

caagtccagc tcgtacagag cggggcagag ctgaagaagc ctggggcctc cgtcaaggtc 60

tcctgtaagg cttctggtta cacatttgcc gactactaca tgaactgggt acggcaagcc 120

ccaggtcaag ggctggaatg gatgggatgg atttttccag ggagcggcag cacttactac 180

aaccagaaat ttcaaggtcg tgtgacaatg accgtggata aaagcagctc tacagcttac 240

atggagcttt cccgcttgag gtccgatgat actgccgtat attattgtgc ccgtggtgac 300

tcaggtaggg ccatggacta ttggggacag ggcaccctcg tgaccgtgtc cagc

354

<210> 302

<211> 318

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 302

gatatccaga tgacacaatc cccttcatcc ttgagcgcat cagttggcga cagggtcacc

60

ataacttgtc aggctagtca ggatattaac aagtacctgg cttggtatca acacaagcct

120

ggaaaggccc ccaaattgct gattcactac acctctacat tggaaactgg cgtacccagt 180

cgcttttctg ggagtggaag cggaactgat ttcactttca ctatatccag tcttcagcca 240

gaagatatcg caacttacta ttgtcttcag tatgataact tgcttacttt cggaggaggg 300

accaaagttg aaatcaag 318

<210> 303

<211> 354

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 303

caggtgcagt tggtccaatc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc tgttaaagtt 60

agttgcaagg catcaggcta caccttcgct gactactaca tcaactgggt tagacaggcc 120

cccgggcagg ggttggagtg gatgggttgg atttttccag gatcaggttc aacatattac 180

gcacaaaaac tgcaaggtag agtaaccatg acaactgata ctagcacctc cacagcctat 240

atggaactcc gctctctcag gagtgacgat acagccgttt attactgcgc ccgtggggat 300

tcaggccgtg caatggatta ctggggtcaa gggaccctcg tgaccgtaag ttca 354

<210> 304

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 304

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccaaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt

300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 305

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 305

gagatagtaa tgactcagtc tcccgctaca cttagtgtaa gcccagggga gcgagcaacc

60

ctcagttgca gagcatctga gagtgttgat aatgatggaa tacgttttct ccattggtat 120

caacaaaaac cagggcaggc ccccagattg ctgatctacc gtgcttccaa tcgcgagact 180

ggcattcctg cacgtttcag cggcagcggc tccggaaccg agtttacact tactattagc 240

tcactccagt ctgaagactt cgctgtgtat tactgtcagc aatccaacaa ggacccatac 300

actttcggag gcggcactaa ggttgagatc aaa 333

<210> 306

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 306

gagatagtta tgactcagtc tcccgccaca ctttcagtaa gtcccggtga acgcgccacc 60

ctgtcctgcc gtgcttccga atcagtggat aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

caacaaaagc ccggacaggc cccccgcctg ctgatatatc gtgcatcaac acgagcaaca 180

gggatccccg ctcgatttag tggatccgga agcaggaccg aatttacact taccatttcc 240

tcacttcagt cagaagattt cgccgtttac tactgtcagc agtcaaataa ggatccttac 300

acatttgggg gcggtacaaa agtcgagatc aaa 333

11700

<210> 307

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 307

gaggtccagt tggtccagtc aggagccgaa gtcaagaagc ctggggaaag cctgaaaata 60

agttgcaaag ctagtggata tacatttaca gattatacca ttcattgggt ccggcaaatg 120

ccaggaaaag gcttggagtg gatggggtgg atttatcccc tccgaggctc aataaattat 180

11700

agtcctagtt ttcaggggca ggtaactatt agcgctgata aaagtatttc tacagtttat 240

ttgcagtgga gttcattgaa ggctagtgac accgctatgt atttctgcgc tagacatggt 300

gcatattatt caaatgcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtcac tgtgagttcc 360

<210> 308

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 308

caggtgcaac ttgttcagtc aggggctgaa gtaaagaagc caggctcatc agtcaaggta 60

tcatgcaaag catctggcta tacatttaca gattacacca ttcactgggt gaggcaagct 120

cccggtcaag gtctcgagtg gatggggtgg atataccctc tcagaggctc tataaattac 180

gctcagaaat ttcaagggag agttacaatt actgctgata aaagtaccag cactgcttat 240

atggagcttt cctcacttcg ttcagaggac accgccgttt acttttgtgc ccggcatggt 300

gcctattatt caaatgcctt cgattattgg gggcagggaa ctttggtcac agtttcatct 360

<210> 309

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 309

caagttcaac ttgtccaaag tggggctgaa gttaaaaaac ctggatcatc agtcaaggtt 60

tcatgcaaag ccagcggtta cacatttaca gactatacaa tacattgggt tcgacaggct 120

cccgggcaag ggctcgaatg gatgggatgg atttatcccc tcaggggctc aattaactat 180

gctgagaaat ttaagggtcg tgtaacactc accgccgata aatccacctc aaccgtatat 240

atggagcttt cttctcttcg ctctgaagat accgccgtct atttctgcgc acgacacggg 300

gcatactatt ctaatgcttt tgactactgg ggacaaggga cacttgtgac cgttagtagc 360

<210> 310

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 310

caagtgcagt tggtccagag tggagcagag gtgaagaagc ctggtgcttc cgtcaaggtg 60

agttgcaagg catctggtta tactttcact gactacacaa ttcattgggt caggcaggcc 120

cctggacagg gactggaatg gatgggatgg atctatccac ttagaggatc aatcaactat 180

gctcaaaagt tccagggtcg tgtaacaatg accgcagaca aaagtatctc aactgtatac 240

atggaattgt cccgattgag gagcgacgac acagccgtat attattgtgc caggcacgga 300

gcctactaca gtaatgcctt cgactactgg gggcagggca cccttgttac cgtgtccagc 360

<210> 311

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 311

caagtgcagc tcgttcagtc tggcgcagaa gtgaagaagc caggagcttc cgttaaagtg
60

tcctgtaaag cctctggata tacattcaca gattatacaa ttcactgggt gagacaagca
120

accggtcaag gtctcgaatg gatgggctgg atataccccc tccgaggttc catcaactac
180

gctcaaaaat tccaaggacg agtcactatg acagcaaaca agagttcctc cactgtatat
240

atggaactct ctagtttgcg ctctgaagac accgccgtgt acttctgtgc caggcacggc
300

gcatactatt ctaatgcatt tgactattgg gggcagggca cattggtaac agttagttcc
360

<210> 312

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 312

gaaattgtaa tgacccagag ccccgccacc cttagtgtgt ccccaggcga gagggccact 60

ctttcttgcc gcgcaagcga atccgtagac aacgatggta taagattttt gcattggtat 120

cagcaaaagc caggccaggc accccggctt ctcatctaca gagctagcac cctcgaaact 180

ggaatccccg ctcgtttttc aggatctggt agcggaacag aatttacttt gacaattagt 240

agtttgcagt cagaggactt tgctgtctat tattgccagc agtctaataa agatccatac 300

accttcggcg gagggaccaa agtagagatt aaa 333

5

<210> 313

<211> 360

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 313 15

caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt

60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccgaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 314

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 314

Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His

1 5 10 15

<210> 315

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 315

Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 316

<211> 111

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 316

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp

20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

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

50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn

85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 317

<211> 120

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 317

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 318

<211> 333

<212> DNA

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 318

gacattgtaa tgacccagtc tcccgatagc ctcgctgtct cactcggaga acgcgcaacc 60

atcaactgca agtcctccca aagcgttgac aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

cagcagaaac ccggtcaacc tcctaagttg ctcatttacc gagcatctac ccgcgagtca 180

ggagtacctg atcgcttttc cggtagcggt agtggaacag attttactct gaccattagt 240

tcactccagg cagaagatgt ggctgtctac tactgccaac agtcaaataa agacccttat 300

accttcggtg ggggtaccaa agtagagatc aaa 333

<210> 319

<211> 360

<212> DNA

<213> متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي نيوكليوتيد مخلق"

<400> 319

caggtgcagt tggtccagag cggggcagag gttaagaagc ctggggcctc agtaaaggta 60

tcctgcaagg cttctgggta caccttcaca gattacacta ttcattgggt gcgccaagca 120

cctggtcaag gccttgaatg gatgggatgg atttacccct tgcgagggag tattaattat 180

gcacagaagt tccagggaag ggttactctt accgccgaca agtccacatc aaccgtttac 240

atggagcttt cctctctcag gtccgaagac actgctgtat atttctgcgc tcggcatggg 300

gcttattaca gcaacgcctt cgattactgg ggtcagggta cattggtcac agtgtccagt 360

<210> 320

<211> 327

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 320

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

1 5 10 15

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

85 90 95

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

100 105 110

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

165 170 175

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

180 185 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

195 200 205

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

210 215 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu

225 230 235 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

245 250 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

260 265 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

275 280 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

290 295 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

305 310 315 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 321

<211> 328

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 321

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr 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 Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 322

<211> 328

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 322

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

Ile 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

325

<210> 323

<211> 323

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 323

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 324

<211> 323

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 324

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 325

<211> 323

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 325

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 326

<211> 323

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: بولي ببتيد مخلّق"

<400> 326

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser

1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr

65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr

85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro

100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

165 170 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu

180 185 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala

195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser

245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال"Lys" =

10

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)..(2)

/ <223>استبدال"Ser" =

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال"Gln" =

11700

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)..(14)

/ <223>استبدال"Leu" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 327

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His

1 5 10 15

<210> 328

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال"Thr" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

/ <223>استبدال"Arg" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال"Ala" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

/ <223>استبدال"Thr" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 328

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser

1 5

<210> 329

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

/ <223>استبدال "Ser" = أو"Ala"

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

/ <223>استبدال "Pro" = أو"Gln"

<220>

<221> VARIANT 5

<222> (14)..(14)

/ <223>استبدال"Ser" =

<220>

<221> VARIANT 10

<222> (16)..(16)

/ <223>استبدال"Gln" =

<220>

<221> VARIANT 15

<222> (17)..(17)

/ <223>استبدال"Gly" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في
5 الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 329

Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

10

Asp

15

<210> 330

<211> 8

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

10 / <223>استبدال"Thr" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

15 / <223>استبدال"Phe" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال" " =

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

/ <223>استبدال "Asp" = أو"Ser"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(8)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 330

Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr

1 5

<210> 331

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

10

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال "Tyr" = أو" "

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)..(2)

/ <223>استبدال"Pro" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

/ <223>استبدال "Leu" = أو"Arg"

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال "Asn" = أو"Arg"

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

/ <223>استبدال"Ser" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال "Asp" = أو"Ser"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 331

Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr

1 5

<210> 332

<211> 12

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

5

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال "Glu" = أو"His"

10

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)..(2)

/ <223>استبدال" " =

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

/ <223>استبدال "Asp" = أو"Ala"

11700

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223>استبدال "Gly" = أو"Tyr" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223>استبدال "Asp" = أو" " /

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223>استبدال "Tyr" = أو "Ser" أو"Lys" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

/ <223>استبدال "Asn" = أو"Arg"

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(9)

/ <223>استبدال "Ala" = أو"Gly"

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)..(11)

/ <223>استبدال"Asp" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

/ <223>استبدال"Tyr" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(12)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

5

<400> 332

Tyr Gly Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val

1 5 10

10

<210> 333

<211> 15

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223>استبدال"Lys" = /

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223>استبدال"Gln" = /

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223>استبدال"Ser" = /

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

/ <223>استبدال "Phe" = أو"Ile"

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(9)

/ <223>استبدال "Ala" = أو "Ile" أو"Asp"

<220>

<221> VARIANT

<222> (11)..(11)

/ <223>استبدال"Thr" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

/ <223>استبدال "Asn" = أو"Arg"

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

/ <223>استبدال "Leu" = أو"Ser"

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)..(14)

/ <223>استبدال"Ile" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)..(15)

/ <223>استبدال"His" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(15)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 333

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn

1 5 10 15

5

<210> 334

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية 10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال "Arg" = أو"His"

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

/ <223>استبدال"Leu" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال"Glu" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

/ <223>استبدال "Pro" = أو"Thr"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

5

<400> 334

Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser

1 5

10

<210> 335

<211> 9

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

15

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال"Leu" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال "Arg" = أو"Asn"

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

/ <223>استبدال"Lys" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال "Tyr" = أو "Ile" أو"Asp"

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

/ <223>استبدال "Trp" = أو"Tyr"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 335

Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 336

<211> 6

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال" " =

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)..(2)

/ <223>استبدال "Asp" = أو"Ser"

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223>استبدال "Phe" = أو "Thr" أو"Asp" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223>استبدال "Met" = أو "Ile" أو"Val" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223>استبدال "His" = أو"Phe" /

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(6)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 336

Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn

1 5

<210> 337

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال "Arg" = أو"Trp"

5

<220>

<221> VARIANT

<222> (3)..(3)

/ <223>استبدال "Tyr" = أو" "

10

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال"Pro" =

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (5)..(5)

/ <223>استبدال "Leu" = أو"Arg"

11700

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223>استبدال "Asn" = أو"Arg" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223>استبدال"Ser" = /

<220>

<221> VARIANT

<222> (8)..(8)

<223>استبدال "Asp" = أو"Ser" /

<220>

<221> VARIANT

<222> (9)..(9)

/ <223>استبدال "Thr" = أو"Ile"

<220>

<221> VARIANT

<222> (10)..(10)

/ <223>استبدال "Phe" = أو"Lys"

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

/ <223>استبدال "Gln" = أو"Glu"

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)..(14)

/<223>استبدال"Lys" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)..(15)

/ <223>استبدال"Phe" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (17)..(17)

/ <223>استبدال "Gly" = أو"Asp"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 337

Tyr Ile Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys

1 5 10 15

Asn

5

<210> 338

<211> 4

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15 <400> 338

Asp Asp Ser Asp

1

<210> 339

<211> 8

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

5

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

10 <400> 339

Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val

1 5

15 <210> 340

<211> 4

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 340

Met Pro Ser His

1

<210> 341

<211> 4

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<400> 341

Pro Arg Ala Arg

1

<210> 342

<211> 16

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

<223>استبدال"Pro" = /

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

/ <223>استبدال"Ser" =

5

<220>

<221> VARIANT

<222> (14)..(14)

/ <223>استبدال"Leu" =

10

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)..(15)

/ <223>استبدال"Lys" =

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223>

11700

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 342

Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser

1 5 10 15

<210> 343

<211> 5

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221> المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (4)..(4)

/ <223>استبدال"Met" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 343

Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 344

<211> 17

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220>

<221> VARIANT

<222> (12)..(12)

/ <223>استبدال"Ala" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (13)..(13)

/ <223>استبدال"Gln" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (15)..(15)

/ <223>استبدال"Leu" =

<220>

<221> VARIANT

<222> (16)..(16)

/ <223>استبدال"Gln" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(17)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 344

Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

5

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

10

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

/ <223>استبدال"Gln" =

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 345

Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213>متوالية اصطناعية

<220>

<221>المصدر

<223>/ ملاحظة= "وصف متوالية اصطناعية: ببتيد مخلّق"

<220> 5

<221> VARIANT

<222> (6)..(6)

/ <223>استبدال"Glu" =

<220> 10

<221> VARIANT

<222> (7)..(7)

/ <223>استبدال"Thr" =

<220> 15

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223>

/ ملاحظة= "لا يكون للوحدات البنائية المتغيرة في المتوالية أي أفضلية بالنسبة لتلك في الملاحظات لمواقع المتغيرة"

<400> 346

Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser 5

1 5

عناصر الحماية

1. جزيء جسم مضاد antibody molecule لـ APRIL، يشتمل على منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) تشتمل على ثلاث مناطق محددة للتتام ذات سلسلة ثقيلة heavy chain complementarity determining regions (HCDR1 وHCDR2 وHCDR3) و منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) تشتمل على ثلاث مناطق محددة للتتام ذات سلسلة خفيفة light chain complementarity determining regions (LCDR1 وLCDR2 وLCDR3)،

حيث تشتمل منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) على

HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 11؛

HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 12،

وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 13؛

وتشتمل منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) على

LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 280؛

LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 285،

وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 16،

وفقًا لترقيم كلوثيا Chothia؛ أو

حيث تشتمل منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) على

HCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 17؛

HCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 282،

وHCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 13؛

وتشتمل منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) على

LCDR1 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 280؛

LCDR2 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 285،

وLCDR3 تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 16،

وفقًا لترقيم كابات Kabat.

2. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يشتمل على واحد مما يلي أو كليهما:

(1) منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 296 أو 283 أو 288 أو 289 أو 291 أو 292 أو 294 أو 317، أو متوالية حمض أميني amino acid sequence تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4 أو 5 أو 6 أو 7 أو 8 أو 9 أو 10 أو 11 أو 12 أو 13 أو 14 أو 15 وحدة حمض أميني بنائية عن أو لها على الأقل 85 أو 90 أو 95 أو 96 أو 97 أو 98 أو 99 أو 100٪ من التجانس مع متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 296 أو 283 أو 288 أو 289 أو 291 أو 292 أو 294 أو 317؛ أو

(2) منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 286، أو متوالية حمض أميني amino acid sequence لا تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12 أو 13 أو 14 أو 15 وحدة حمض أميني بنائية عن أو لها على الأقل 85 أو 90 أو 95 أو 96 أو 97 أو 98 أو 99 أو 100٪ من التجانس مع متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 286.

3. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يشتمل على:

(1) منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 296، أو متوالية حمض أميني amino acid sequence لا تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10، 11، 12 أو 13 أو 14 أو 15 وحدة حمض أميني بنائية أو لها على الأقل نسبة 85 أو 90 أو 95 أو 96 أو 97 أو 98 أو 99 أو 100٪ من التجانس مع متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 296؛ أو

(2) منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 286، أو متوالية حمض أميني amino acid sequence لا تختلف بما لا يزيد عن 1، 2، 3، 4، 5، 6، 7، 8، 9، 10،

11، 12 أو 13 أو 14 أو 15 وحدة حمض أميني بنائية أو لها على الأقل نسبة 85 أو 90 أو 95 أو 96 أو 97 أو 98 أو 99 أو 100٪ من التجانس مع متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 286.

4. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يشتمل على منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 296 و منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL) تشتمل على متوالية الحمض الأميني amino acid sequence للمتوالية رقم: 286.

5. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، وهو جزيء جسم مضاد antibody molecule تخليقي أو معزول، و/أو جزيء جسم مضاد antibody molecule متوافق مع البشر، اختياريًا، حيث يشتمل جزيء الجسم المضاد antibody molecule على منطقة إطار عمل واحدة أو أكثر مشتقة من متوالية السلالة الجرثومية الإطارية البشرية human framework germline sequence.

6. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يشتمل على منطقة ثابتة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain constant region من IgG1 أو IgG2 أو IgG3 أو IgG4.

7. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 6، حيث يشتمل جزيء الجسم المضاد antibody molecule على منطقة ثابتة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain constant region من IgG2 و/أو يشتمل على منطقة ثابتة ذات سلسلة خفيفة light chain constant region من سلسلة كابا أو لامدا خفيفة kappa or lambda light chain .

8. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل منطقة Fc لجزيء الجسم المضاد antibody molecule على واحد أو أكثر من الطفرات الموجودة في السطح البيني بين مجالات CH2 وCH3.

9. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 8، حيث تؤدي طفرة أو أكثر إلى زيادة ألفة الارتباط بالمستقبل الوليدي FcRn، أو نصف العمر لجزيء الجسم المضاد antibody molecule، أو كليهما.

10. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل منطقة Fc لجزيء الجسم المضاد antibody molecule على 1، 2، 3، 4، 6 أو كل الطفرات المختارة من T250Q، M252Y، S254T، T256E، M428L، H433K، أو N434F، من IgG1.

11. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل منطقة Fc لجزيء الجسم المضاد antibody molecule على طفرة واحدة أو أكثر في المواضع 233 إلى 236 أو 322 لـ IgG1 البشري أو IgG2، أو استبدال واحد أو أكثر في المواضع 327 أو 330 أو 331 لـ IgG4 البشري، اختياريًا، حيث تؤدي طفرة واحدة أو أكثر إلى تقليل السمية الخلوية المعتمدة على المتمم complement-dependent cytotoxicity(CDC).

12. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، حيث تشتمل منطقة Fc لجزيء الجسم المضاد antibody molecule على 1، 2، 3، 4، 6 7 أو كل الطفرات المختارة من E233P، L234V، L235A، G236، K322A، A327G، A330S، أو P331S.

13. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يشتمل على منطقتين متغيرتين لهما سلسلة ثقيلة ومنطقتين متغيرتين لهما سلسلة خفيفة light chain variable regions.

14. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لعنصر الحماية 1، والذي يكون عبارةً عن Fab أو F(ab')2 أو Fv أو Fd أو شظية Fv ذات سلسلة مفردة single chain Fv fragment (scFv).

15. تركيبة تشتمل على جزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-14.

16. التركيبة وفقًا لعنصر الحماية 15، حيث تكون التركيبة عبارةً عن تركيبة صيدلانية.

17. التركيبة وفقًا لعنصر الحماية 15، والتي يشتمل كذلك على مادة حاملة مقبولة صيدلانيًا.

18. جزيء حمض نووي يشفر منطقة متغيرة ذات سلسلة ثقيلة heavy chain variable region (VH)، منطقة متغيرة ذات سلسلة خفيفة light chain variable region (VL)، أو كلتيهما، لجزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأيٍ من عناصر الحماية 1-14.

19. ناقل يحتوي على جزيء حمض نووي وفقًا لعنصر الحماية 18.

20. خلية تشتمل على جزيء حمض نووي وفقًا لعنصر الحماية 18.

21- الخلية وفقاً لعنصر الحماية 20، حيث تكون الخلية عبارةً عن خلية معزولة isolated cell.

22. طقم يشتمل على جزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-14 وتعليمات لاستخدام جزيء الجسم المضاد antibody molecule.

23. حاوية تشتمل على جزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، أو تركيبة تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule.

24. طريقة لإنتاج جزيء جسم مضاد antibody molecule لـ APRIL، حيث تشتمل الطريقة على استنبات خلية وفقًا لعنصر الحماية 20 في ظروف تسمح بإنتاج جزيء الجسم المضاد antibody molecule، وبالتالي إنتاج جزيء الجسم المضاد antibody molecule.

25. الطريقة وفقًا لعنصر الحماية 24، والتي تشتمل أيضًا على عزل أو تنقية جزيء الجسم المضاد antibody molecule.

26. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لعلاج الاعتلال الكلوي IgA nephropathy في مريض خاضعٍ ما.

27. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد antibody molecule للخاضع داخل الوريد intravenously أو تحت الجلد subcutaneously .

28. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد antibody molecule للخاضع عند جرعة بين 0.1 مجم/كجم و50 مجم/كجم، بين 0.2 مجم/كجم و25 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و10 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و5 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و3 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و2.5 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و2 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و1.5 مجم/كجم، بين 0.5 مجم/كجم و1 مجم/كجم، بين 1 مجم/كجم و1.5 مجم/كجم، بين 1 مجم/كجم و2 مجم/كجم، بين

1 مجم/كجم و2.5 مجم/كجم، بين 1 مجم/كجم و3 مجم/كجم، أو بين 1 مجم/كجم و5 مجم/كجم، أو 1 مجم/كجم، أو 2 مجم/كجم، أو 4 مجم/كجم، أو 8 مجم/كجم، أو بجرعة ثابتة بين 10 مجم و1000 مجم، بين 10 مجم و500 مجم، بين 10 مجم و250 مجم، بين 10 مجم و150 مجم، بين 10 مجم و100 مجم، بين 10 مجم و50 مجم، بين 250 مجم و500 مجم، بين 150 مجم و500 مجم، بين 100 مجم و500 مجم، بين 50 مجم و500 مجم، بين 25 مجم و250 مجم، بين 50 مجم و150 مجم، بين 50 مجم و100 مجم، بين 100 مجم و150 مجم ملغ. بين 100 مجم و200 مجم أو بين 150 مجم و250 مجم.

29. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يتم إعطاء جزيء الجسم المضاد antibody molecule مرة واحدة في الأسبوع، مرتين في الأسبوع، مرة كل أسبوعين، أو مرة كل أربعة أسابيع، أو مرة كل شهر، مرة كل شهرين، أو مرة كل ثلاثة الشهور.

30. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد antibody molecule إلى تقليل مستوى IgA في الأنسجة الطرفية peripheral tissue .

31. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 30، حيث يكون النسيج الطرفي عبارةً عن مصل serum أو نسيج مخاطي mucosal tissue أو نخاع عظم bone marrow أو أي توليفة منها.

32. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 31، حيث يؤدي إعطاء جزيء الجسم المضاد antibody molecule إلى تقليل مستوى صورة متغيرة لـ IgA.

33. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 32، حيث تكون الصورة المتغيرة لـ IgA عبارةً عن IgA1، IgA1 في صورة بوليمرية polymeric (pIgA1)، أو IgA1 بصورة متغيرة للمعالجة بالجليكوزيل مرتبطة بـ O، أو أي توليفة منها.

34. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، والذي يشتمل أيضًا على تحديد مستوى IgA في عينة نسيج طرفي من الخاضع.

35. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يكون النسيج الطرفي عبارة عن مصل serum أو نسيج مخاطي mucosal tissue أو نخاع عظم bone marrow.

36. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، والذي يشتمل أيضًا على إعطاء الخاضع علاجًا ثانيًا للاعتلال الكلويIgA nephropathy.

37. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 26، حيث يتم اختيار العلاج الثاني من مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين angiotensin-converting enzyme (ACE)، ومانع مستقبل الأنجيوتنسين angiotensin receptor blocker (ARB)، وأحماض أوميجا-3 الدهنية omega-3 fatty acids ، ومثبط مناعي immunosuppressant ، وإستاتين statin ، وميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil ، أو أي توليفة منها.

38. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 37، حيث يكون المثبط المناعي immunosuppressant عبارةً عن كورتيكوستيرويد corticosteroid.

39. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1-14، تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لعلاج السرطان cancer في خاضع ما.

40. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 39، حيث يكون السرطان cancer عبارةً عن سرطان دم hematological cancer.

41. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 40، حيث يتم اختيار سرطان الدم hematological cancer من سرطان الغدة اللمفاوية غير Hodgkin بالخلية B، أو ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن chronic lymphocytic leukemia (CLL)، أو سرطان الغدة اللمفاوية Hodgkin's lymphoma ، أو المايلوما المتعددة multiple myeloma ، أو وجود الجلوبولين الكبروي بالدم وفق Waldenström's Waldenström macroglobulinemia ، أو ورم لمفي لمفاوي بلازمي lymphoplasmacytic lymphoma.

42. جزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لمعالجة اضطراب تكاثري مناعي immunoproliferative disorder في خاضع ما.

43. جزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لعلاج اضطراب مناعي ذاتي autoimmune disorder في خاضع ما.

44. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 43، حيث يتم اختيار الاضطراب المناعي الذاتي autoimmune disorder من التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis ، الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus ، مرض IgA الفقاعي الخطي linear IgA bullous disease ، أو انحلال البشرة الفقاعي المكتسب بوساطة IgA IgA-mediated epidermolysis bullosa acquisita.

45. جزيء الجسم المضاد antibody molecule للاستخدام وفقًا لعنصر الحماية 44، حيث يكون مرض IgA الفقاعي الخطي linear IgA bullous disease عبارةً عن جلّاد جلوبيولين مناعي خطي linear immunoglobulin A (IgA) dermatosis (IgA).

46. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14 أو تركيبة تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لتقليل مستوى IgA.

47. جزيء الجسم المضاد antibody molecule وفقًا لأي واحد من عناصر الحماية 1 إلى 14 أو تركيبة تشتمل على جزيء الجسم المضاد antibody molecule، لعلاج اضطرابٍ ما.

48. طريقة في المختبر للكشف عن جزيء APRIL، حيث تشتمل الطريقة على تلامس خلية أو عينة من خاضع بجزيء جسم مضاد antibody molecule وفقًا لأي من عناصر الحماية 1 إلى 14، وبالتالي الكشف عن جزيء APRIL.

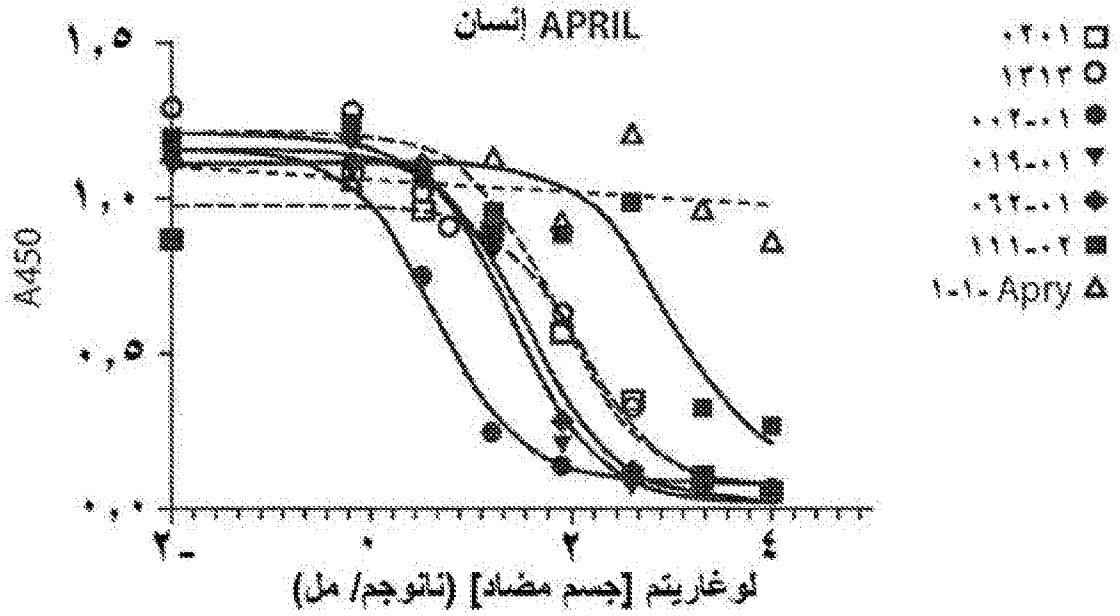
49. الطريقة وفقاً لعنصر الحماية 46، حيث يتم إقران جزيء الجسم المضاد antibody molecule بمرقم قابل للكشف detectable label.

النسيلة ذات رقم الهوية	المتغير الذي له رقم الهوية	هوية نظير متماثل أولي	مخطط تحصين (أولي-معزز)	ارتباط APRIL (ELISA, A_{450})		% المستقبل إعاقة	
				APRIL إنسان	APRIL فأر	APRIL إنسان	APRIL فأر
٠٠٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٧٥	٠,٠٩	٨٢,٠	١٠>
٠٠٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٩٤	١,٣٧	٩١,٤	١٠>
٠١٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٧٤	٠,٠٨	٩٤,٤	١٠>
٠٣٥٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٠,٤٦	٠,٠٨	٦٢,٧	١٠>
٠٣٧٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٩٨	٠,١٢	٩٣,٨	١٠>
٠٥٦٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	١,٤٣	٠,١٤	٩٣,٥	١٠>
٠٥٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٩٧	٠,١٣	٩٢,٧	١٠>
٠٦٢٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٠٣	٠,١٩	٦٢,٣	١٠>
٠٦٣٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,١٥	٠,٥٨	٩١,٣	١٠>
٠٦٤٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٢,٢٢	٠,٧١	١٢,٥	١٠>
٠٧٧٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,٠٨	٠,٠٨	١٦,٤	١٠>
٠٧٩٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٠,٣٣	٠,٠٧	٩٢,١	١٠>
٠٨١٠٠١	S-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	١,٥٥	٠,٢٨	٩٣,٩	١٠>
٠٨٦٠٠١	S-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	١,٥٨	٠,٦٢	٧٠,٣	١٠>
٠٨٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,٠٦	٠,١٥	٩٤,٦	١٠>
٠٩٣٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٠,٤٩	٠,٠٥	١٤,٥	٩٠>
٠٩٧٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٤٣	١,٣٠	١٣,١	١٠>
٠٩٩٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٤٥	٠,٤٧	١٢,١	١٠>
١٠٠٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٢٠	٠,٢٧	١٦,٢	١٠>
١٠١٠٠١	S-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	١,١٢	٠,٣٧	٥٠,١	١٠>
١٠٢٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	١,٨٧	٠,٧٠	٢٢,٥	١٠>
١٠٣٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٤٣	٢,٠٢	١٤,٩	١٠>
١٠٤٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,٨٦	٢,٣٣	٢٠,٦	١٠>
١٠٥٠٠١	S-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	١,٣٤	٠,٥١	٩٩,٣	١٤,٩
١٠٧٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	٢,٢٠	٠,٣٠	٤٦,٦	١٠>
١٠٩٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,١٤	٠,١٣	٩٣,٤	١٠>
١١٠٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	١,٣٤	٠,١٣	٩٤,٣	١٠>
١١١٠٠١	S-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	٢,٥٠	١,٣٤	٩٣,٠	١٠>
١١٤٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,٢٦	٠,١٤	٩٩,٠	١٠>
١١٥٠٠١	S-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	١,٩٦	٠,٢٢	٧١,٧	١٠>
١١٧٠٠١	S-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٠,٨٩	٠,٩٤	٩٣,٤	٩٠>
١١٨٠٠١	S-001-R		(H-H-H-H)	١,٨٥	١,٨٥	٩٣,٦	١٠>

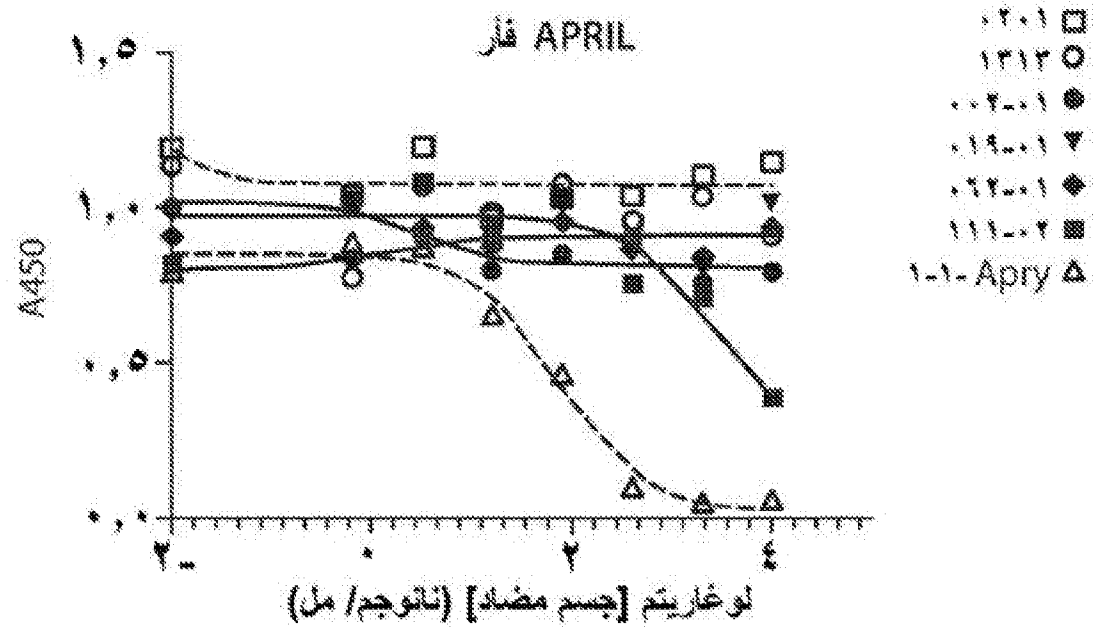
شكل ١١أ

النسيلة ذات رقم الهوية	نظير مقابل له رقم الهوية	هوية نظير متشابل أولي	مخطط تحصين (أدمي/مخبري)	ارتباط APRIL (ELISA, A_{450})		% تنسلخ إعاقة	
				APRIL إنسان	APRIL فأر	APRIL إنسان	APRIL فأر
١١٩٠٠١	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	١,١٢	٠,٤٣	٩٤,٥	١٠>
١٢٠٠٠١	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	١,٩٨	٠,٢٩	٧٥,٦	١٠>
١٢١٠٠١	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	٢,٠٢	٠,٣١	٨٨,١	١٠>
١٢٣٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	٠,٧٥	٠,١٢	١١,٧	١٠>
١٢٤٠٠١	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	١,٥٣	٠,٢١	٩٤,٦	١٠>
١٢٥٠٠١	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	١,٩٧	٠,١٥	١٤,٦	١٠>
١٢٦٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	١,٤٣	٠,٢٢	١٤,٨	١٠>
١٢٨٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	١,٦٥	٠,١٩	٢١,٨	١٠>
١٣٣٠٠١	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٢,٢٥	٠,٣٧	٢٠,١	١٠>
١٣٥٠٠١	B-001-R	IgG3	(H-H-H-H)	٢,٣٩	٠,٢٤	٥٧,٥	١٠>
١٣٩٠٠١	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	٢,٤٢	٠,٤٠	١٨,١	١٥,٩
١٣٧٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	٢,١٦	٠,١٩	١٢,٨	١٠>
١٤٠٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	١,٩٦	٠,٢٦	٧٤,٣	١٠>
١٤٣٠٠١	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	٢,٣٣	٠,٣٤	١٠>	٥٤,٩
١٤٤٠٠١	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	٢,٣٦	٠,٥٢	١٠>	١٢,١
١٤٧٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	١,٥٧	٠,٤٩	٢٤,٣	١٠>
١٤٨٠٠١	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٢,٣٥	٠,٧٨	٩٤,٢	١٠>
١٤٩٠٠١	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٢,٣٢	٠,٣٨	٩٢,٥	١٠>
١٥٣٠٠١	B-001-R		(H-H-H-H)	١,٢٩	٠,٢١	٩٢,٨	١٠>
١٥٤٠٠١	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	٢,٥٢	٠,٧٠	٢٩,٦	١٠>
٠٠٩٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	٣,٠٤	٠,٠٦	٩٦,٤	١٤,٢
٠٠١٠٠٢	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	٠,٢١	٠,٠٧	١٥,١	١٠>
٠١٦٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	٠,٠٩	٠,١٨	١٨,٨	٢٩,٥
٠٢٤٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	١,٦٤	٠,٠٦	٣٣,١	١٠>
٠٢٩٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	١,٥٨	٠,٠٦	١٢,٥	١٠>
٠٣٣٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	٢,٤٠	٠,٢٢	٢٥,٦	٢٩,١
٠٤٦٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	٢,٨٠	٠,٠٩	٨٢,٠	١٠>
٠٩٩٠٠٢	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	١,٤٢	١,٦٠	١٠>	١٧,١
٠٧٥٠٠٢	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	٠,٠٦	٠,٢٨	٥,٢	٣٠,٢
٠٨٦٠٠٢	B-002-L	IgG2a	(M-M-M-H-M)	٢,٤٩	٠,١١	١٠>	٢٩,٩
١١٦٠٠٢	B-003-O	IgG1	(H-H-H-M-H)	٢,٨٥	٢,١٢	٨٠,١	٦٧,٦
١١٨٠٠٢	B-003-O	IgM	(H-H-H-M-H)	٠,٠٧	٠,٣٩	٢٥,١	٤٠,٠

شكل ١ب


APRIL إنسان
A450
١,٥
١,٠
٠,٥
٠,٠
٢-
٠
٢
٤
لوغاريتم [جسم مضاد] (نانوجم/ مل)
٠٢٠١
١٣١٣
٠٠٢-٠١
٠١٩-٠١
٠٦٢-٠١
١١١-٠٢
Apry ١-١-

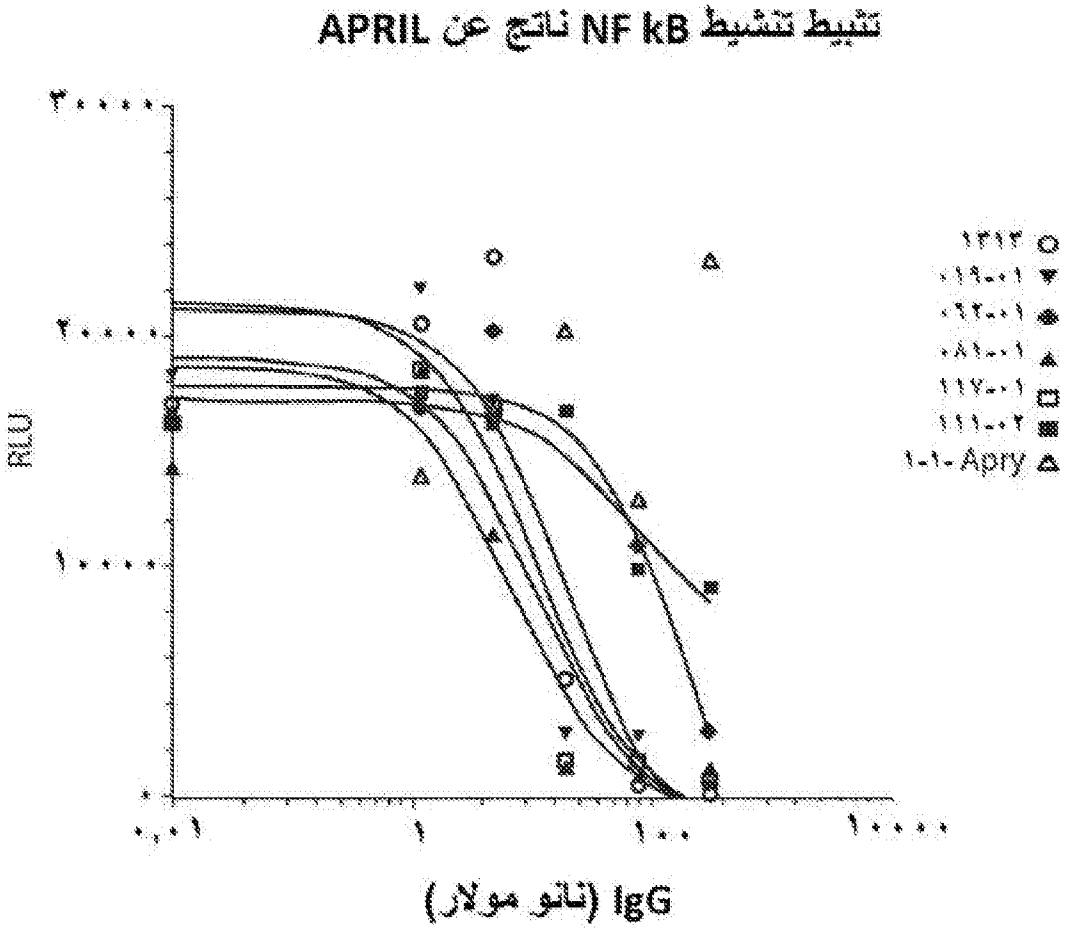
شكل ٢أ


APRIL فأر
A450
١,٥
١,٠
٠,٥
٠,٠
٢-
٠
٢
٤
لوغاريتم [جسم مضاد] (نانوجم/ مل)
٠٢٠١
١٣١٣
٠٠٢-٠١
٠١٩-٠١
٠٦٢-٠١
١١١-٠٢
Apry ١-١-

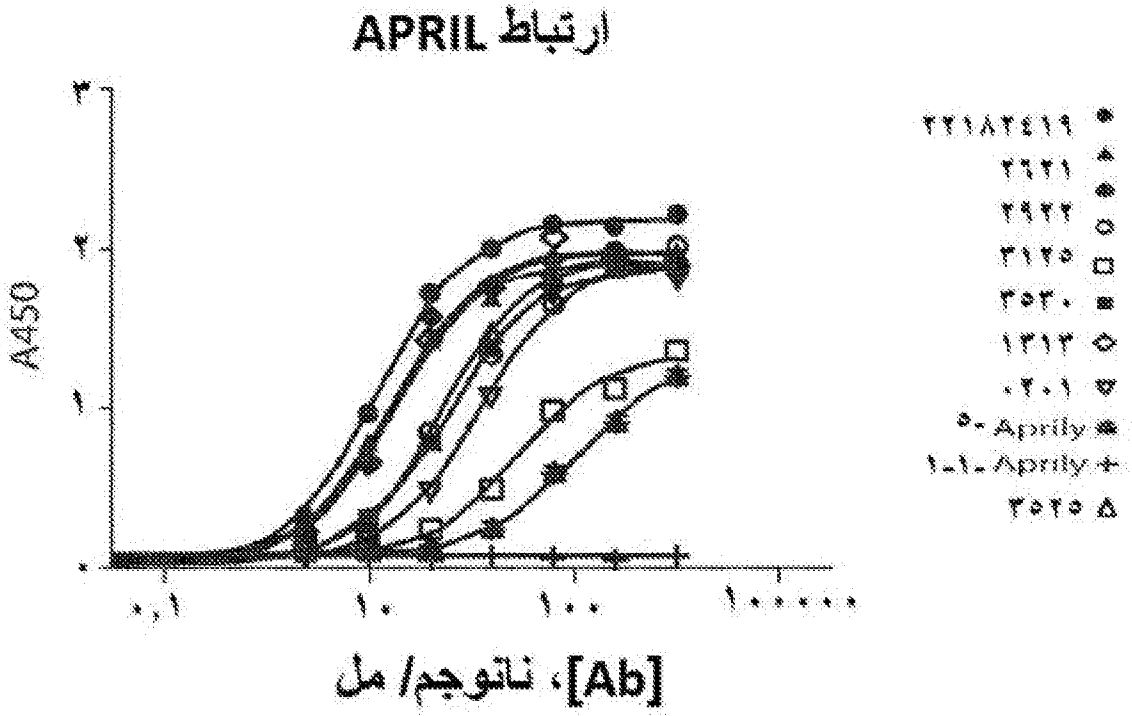
شكل ٢ب

النسبة ذات رقم التهوية	الارتباط (EC_{50} تقريبي) نانوجم/ مل		إعاقة المستقبل (IC_{50} تقريبي) نانوجم/ مل	
	APRIL إنسان	APRIL فأر	APRIL إنسان	APRIL فأر
٠٠٢-٠١	١٠,١	٤٦,٦	٤,٢	١٠٠٠٠<
٠١٩-٠١	١٦	١٠٠٠٠<	٢٥,٢	--
٠٦٢-٠١	٥١,٨	٣١٤,٨	٣٦,٣	--
٠٨١-٠١	٢٢	--	١٣	--
١٠٥-٠١	١٦	١٠٠٠٠<	٥١٢	١٠٠٠٠<
١١٥-٠١	٥٠	--	٦٢	--
١١٧-٠١	٢٣,٣	٢٢٠٣	٢٣,٤	--
١١٩-٠١	٣١	٣٩٧٤	٢٨	--
١٣٥-٠١	١١٣	١٠٠٠٠<	٣١٥	--
١٤٤-٠١	١٠٠	١٠٠٠٠<	١٠٠٠٠<	--
١١١-٠١	٣٥	٧٠٦	٩٣٢	٢٥٣٠
٠٢٠١	١٠,٤	--	٢٠٤	--
١٣١٣	١٥,٩	--	٦٩,٥	--
١-١- Apry	--	٧٠,٥	--	١٥,١

شكل ٣


تثبيط تنشيط NF kB ناتج عن APRIL
RLU
٣٠٠٠٠
٢٠٠٠٠
١٠٠٠٠
٠
٠,٠١
١
١٠٠
١٠٠٠٠
IgG (نانو مولار)
١٣١٣
٠١٩-٠١
٠٦٢-٠١
٠٨١-٠١
١١٧-٠١
١١١-٠٢
Apry-١-١

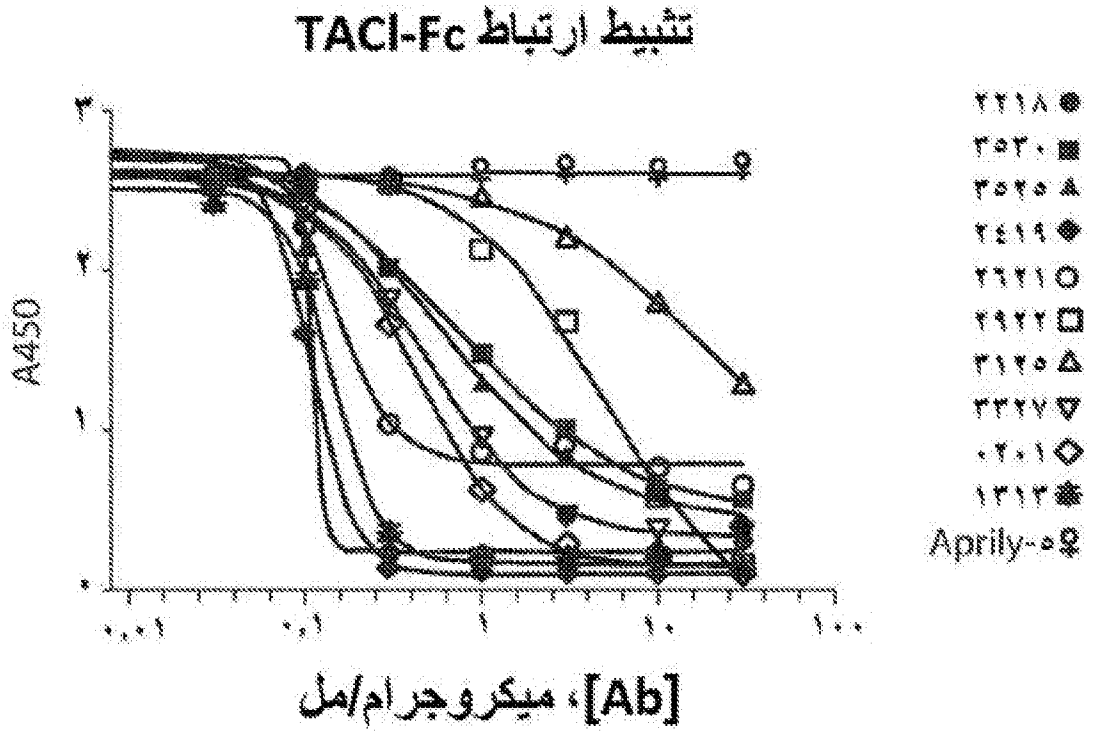
شكل ٤


ارتباط APRIL
A450
٣
٢
١
٠
٠,١
١٠
١٠٠
١٠٠٠٠٠
[Ab]، ناتوجم/ مل
٢٢١٨٢٤١٩
٢٦٢١
٢٩٢٢
٣١٢٥
٣٥٣٠
١٣١٣
٠٢٠١
٥- Aprily
١-١- Aprily
٣٥٢٥

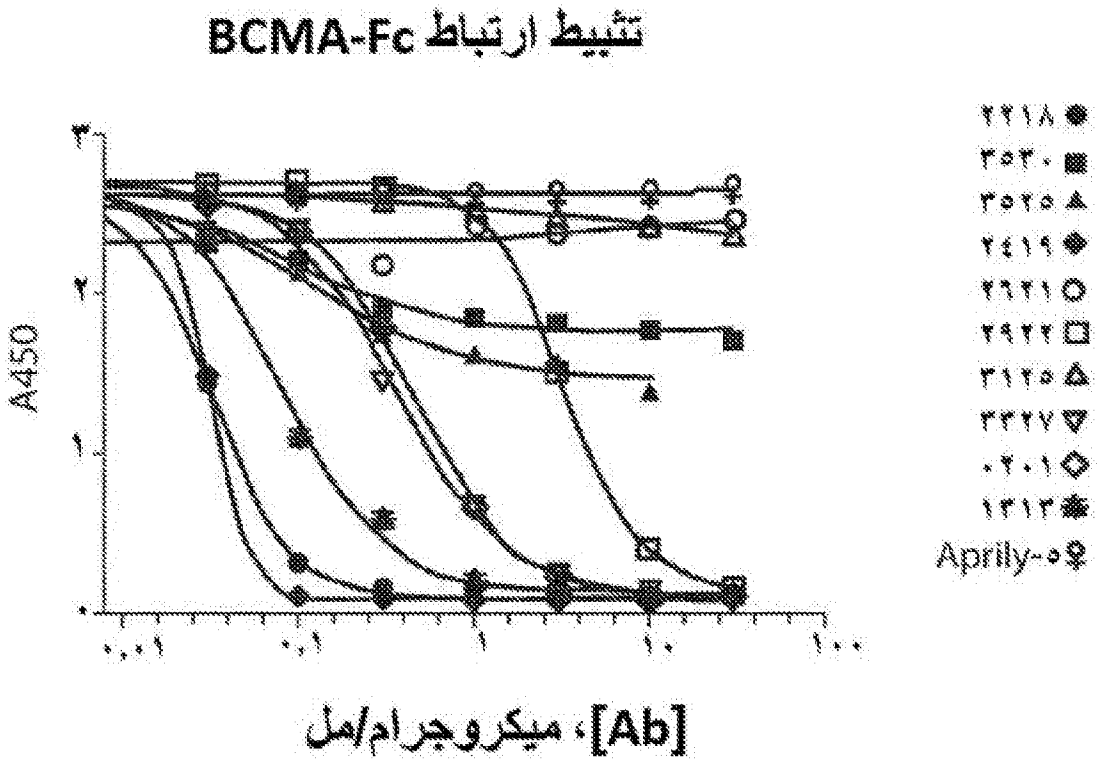
شكل ٥

Ab	EC_{50} (نانوجم/ مل)	EC_{50} (نانو مولار)	R^2
٢٢١٨	١٢,٦٤	٠,٠٨٥	١,٠٠
٢٤١٩	١٦,٦٢	٠,١١٢	١,٠٠
٢٦٢١	١٤,٣١	٠,٠٩٧	٠,٩٩
٢٩٢٢	٧١,٣٣	٠,٤٨٢	٠,٩٩
٣١٢٥	٢٨١,٥	١,٩٠٢	٠,٩٩
٣٥٣٠	٥٨,٠٥	٠,٣٩٢	١,٠٠
٣٥٢٥	٥٣,٤٥	٠,٣٦١	١,٠٠
١٢١٢	١٨,٢٤	٠,١٢٣	٠,٩٩
٠٢٠١	١١٨,٢	٠,٧٩٩	٠,٩٩
٥-Aprily	٩٦٨,٩	٦,٥٤٧	٠,٩٩
١-١-Apry	--	--	٠,٣٩

شكل ٦


تثبيط ارتباط TACI-Fc
A450
٠
١
٢
٣
٠,٠١
٠,١
١
١٠
١٠٠
[Ab]، ميكروجرام/مل
٢٢١٨
٣٥٣٠
٣٥٢٥
٢٤١٩
٢٦٢١
٢٩٢٢
٣١٢٥
٣٣٢٧
٠٢٠١
١٣١٣
Aprily-٥

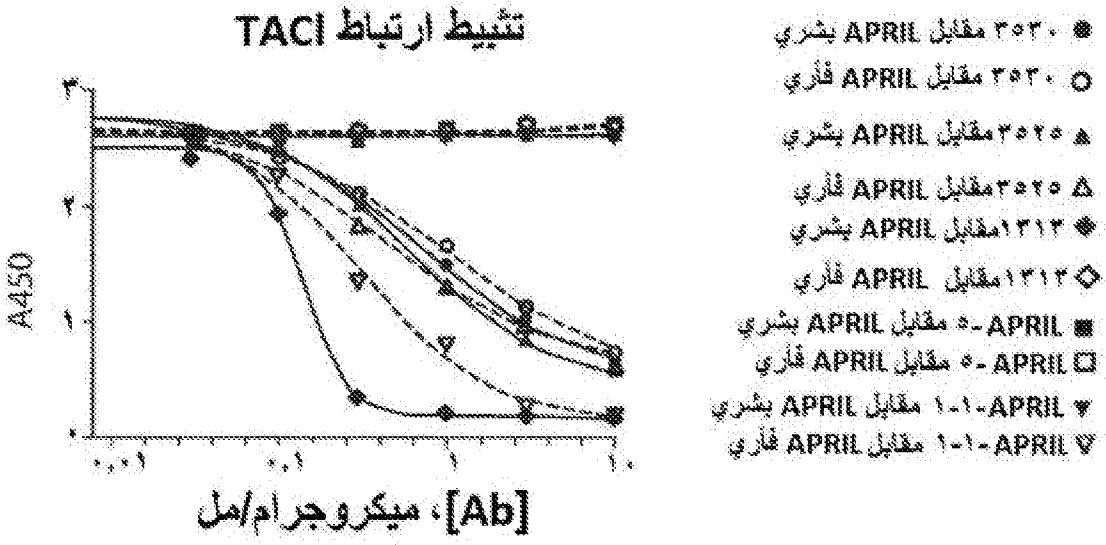
شكل ٧


تثبيط ارتباط BCMA-Fc
A450
٣
٢
١
٠
٠,٠١
٠,١
١
١٠
١٠٠
[Ab]، ميكروجرام/مل
٢٢١٨
٣٥٣٠
٣٥٢٥
٢٤١٩
٢٦٢١
٢٩٢٢
٣١٢٥
٣٣٢٧
٠٢٠١
١٣١٣
Aprily-٥

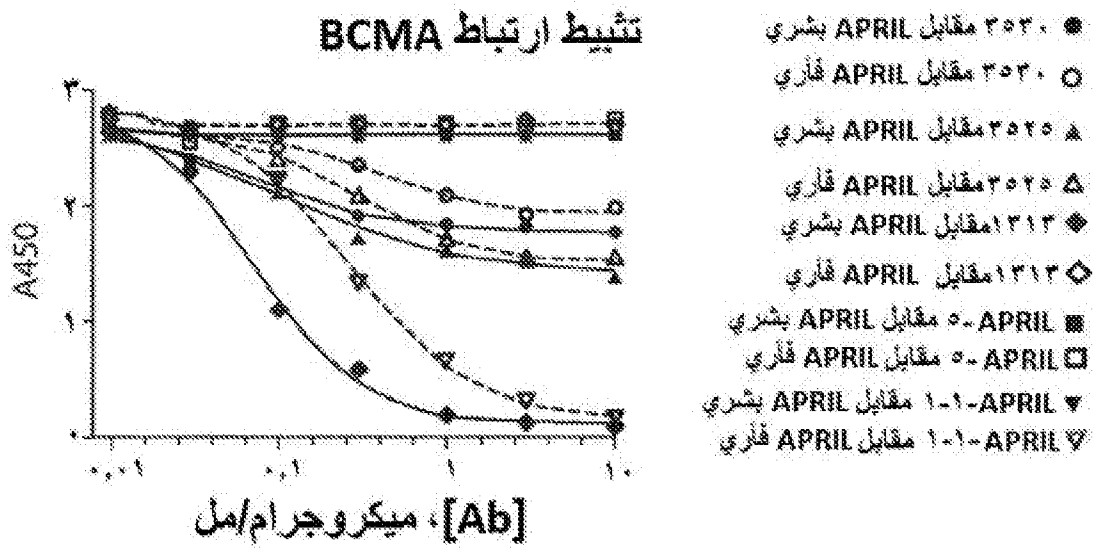
شكل ٨

	TACI-Fc			BCMA-Fc		
Ab	IC_{50} (نانو مولار)	R^2	% تثبيط	IC_{50} (نانو مولار)	R^2	% تثبيط
٢٢١٨	٠.٧٤	١.٠٠	٩١	٠.٢٢	١.٠٠	١٠٠
٣٥٣٠	٤.٩٥	١.٠٠	٨١	٠.٦٨	٠.٩٩	٣٥
٣٥٢٥	٤.٠٥	١.٠٠	٨٦	٠.٨٥	٠.٩٩	٤٨
٢٤١٩	٠.٧٤	١.٠٠	٩٩	٠.٢٢	٠.١٠	١٠٠
٢٦٢١	١.٠٠	٠.٩٩	٧٩	—	١.٠٠	٠
٢٩٢٢	٣١.٦٤	١.٠٠	٩٧	٢١.٩٦	٠.٩٩	٩٧
٣١٢٥	١١٢.٩٧	١.٠٠	٥٢	—	١.٠٠	<١٠
٣٣٢٧	٣.١٦	١.٠٠	٨٩	٢.٣٥	١.٠٠	٩٩
٠٢٠١	٢.٨٥	١.٠٠	٩٩	٣.١٤	٠.٩٩	٩٩
١٣١٣	٠.٩٥	١.٠٠	٩٦	٠.٢٢	٠.٣٩	٩٩
٥٠ Aprily	NA	٠.٥٤	٠	—		٠

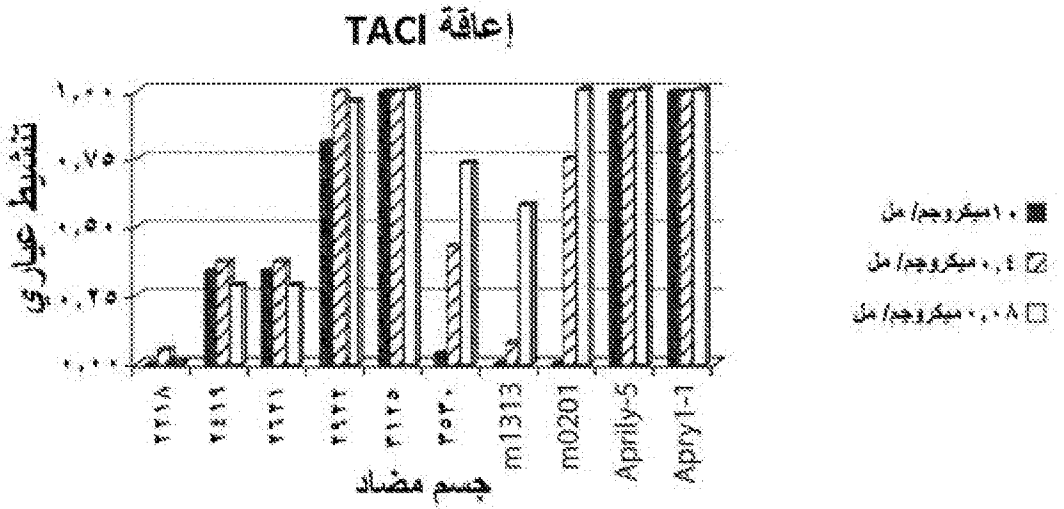
شكل ٩



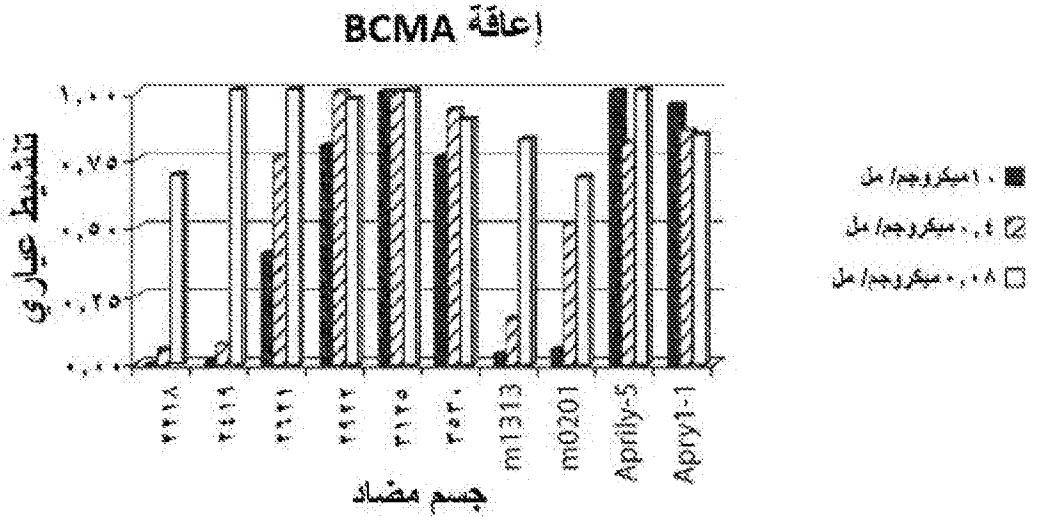
شكل ١٠أ



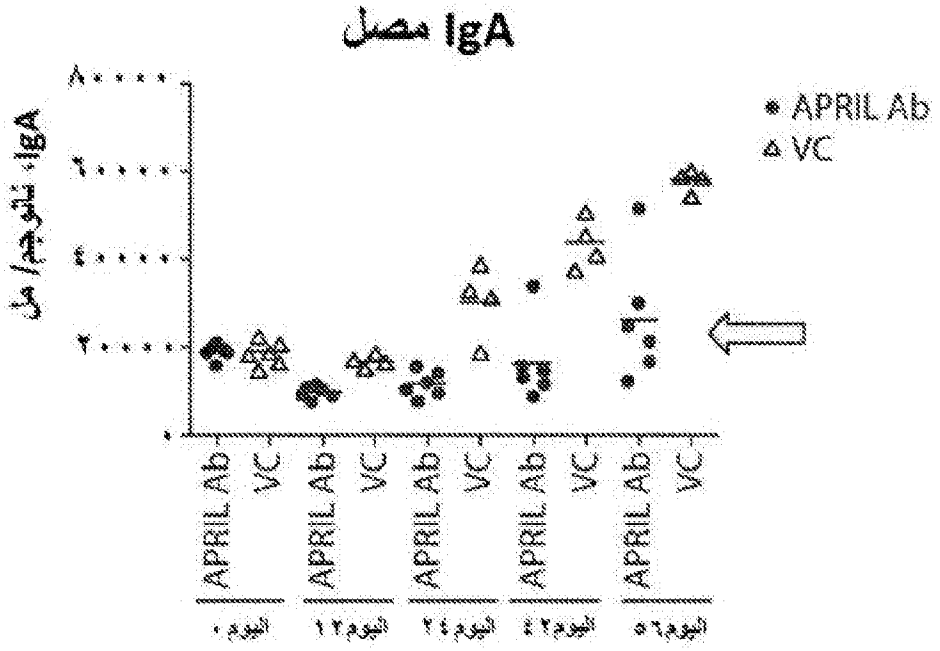
شكل ١٠ب



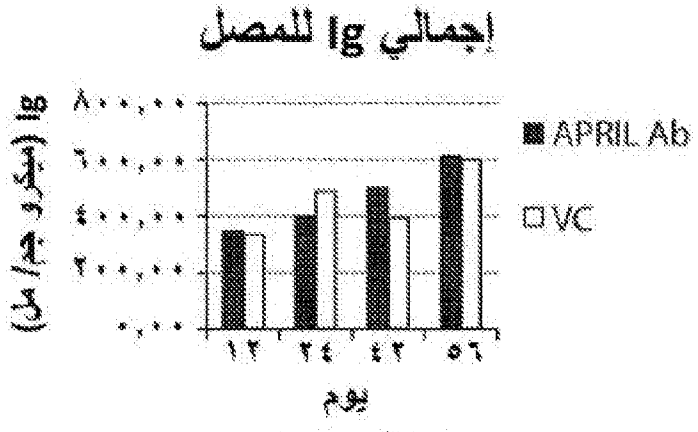
شكل ١١أ



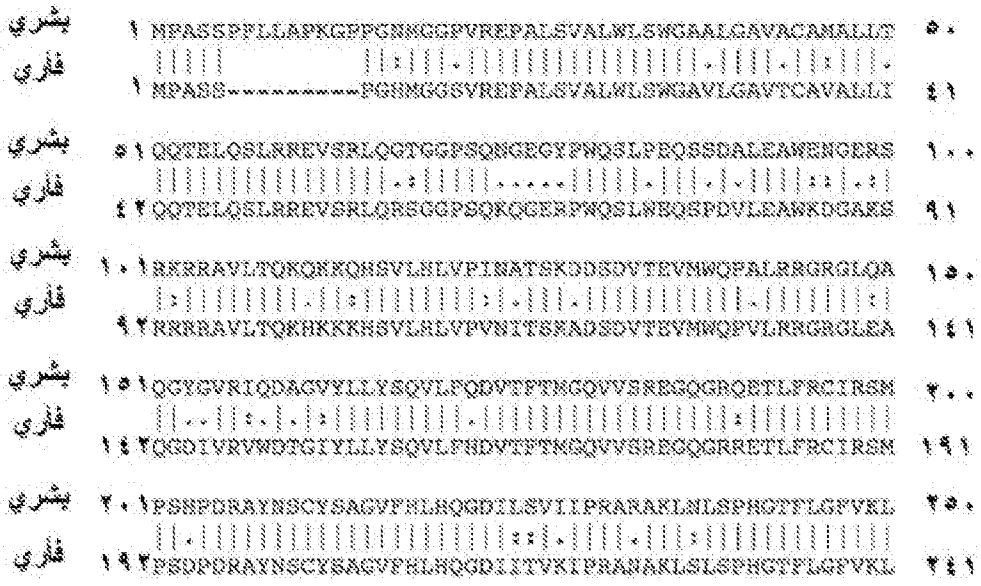
شكل ١١ب



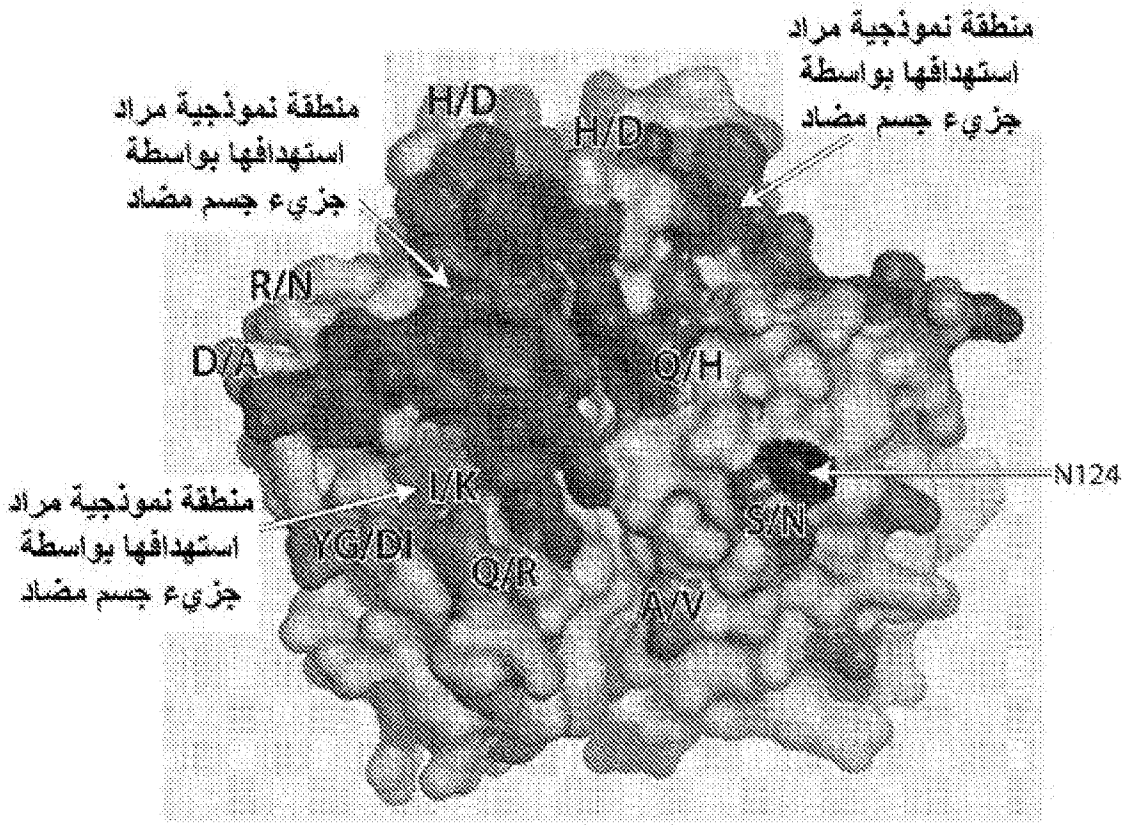
شكل ١٢أ



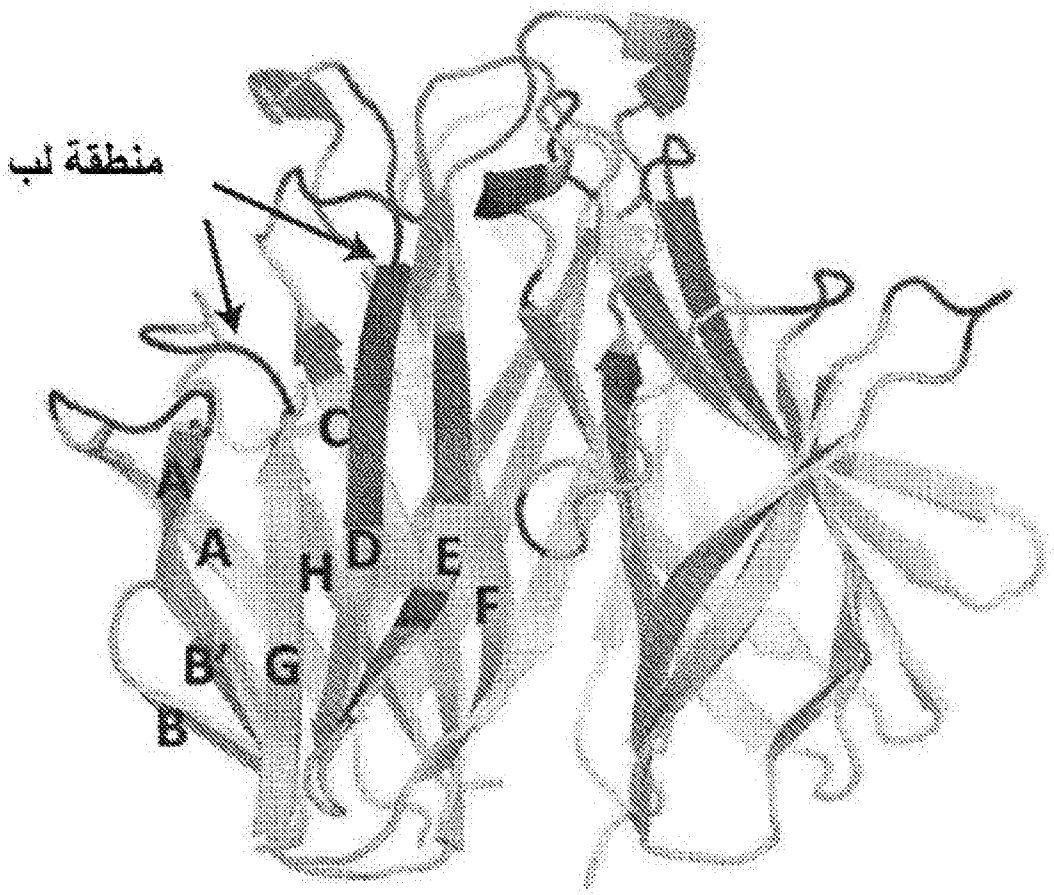
شكل ١٢ب



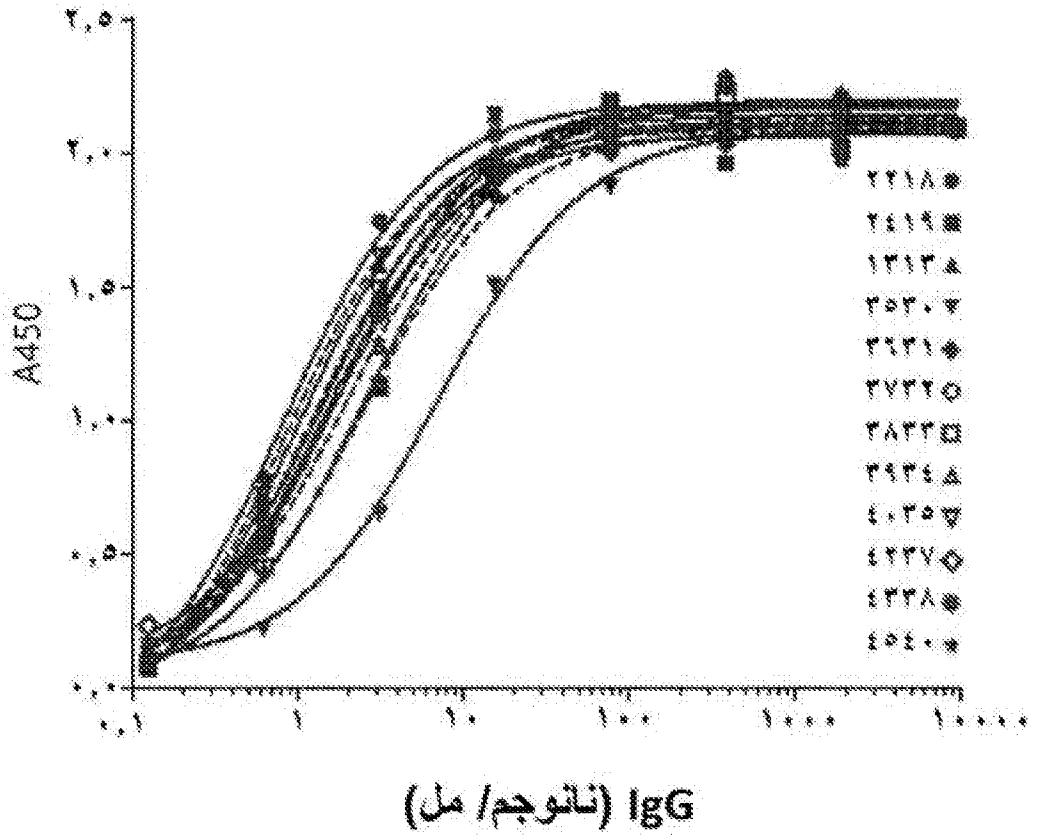
شكل ١٣


منطقة نموذجية مراد
استهدافها بواسطة
جزيء جسم مضاد
منطقة نموذجية مراد
استهدافها بواسطة
جزيء جسم مضاد
منطقة نموذجية مراد
استهدافها بواسطة
جزيء جسم مضاد
H/D
H/D
R/N
D/A
Q/H
L/K
Y/G/D
Q/R
S/N
A/V
N124

شكل ١٤



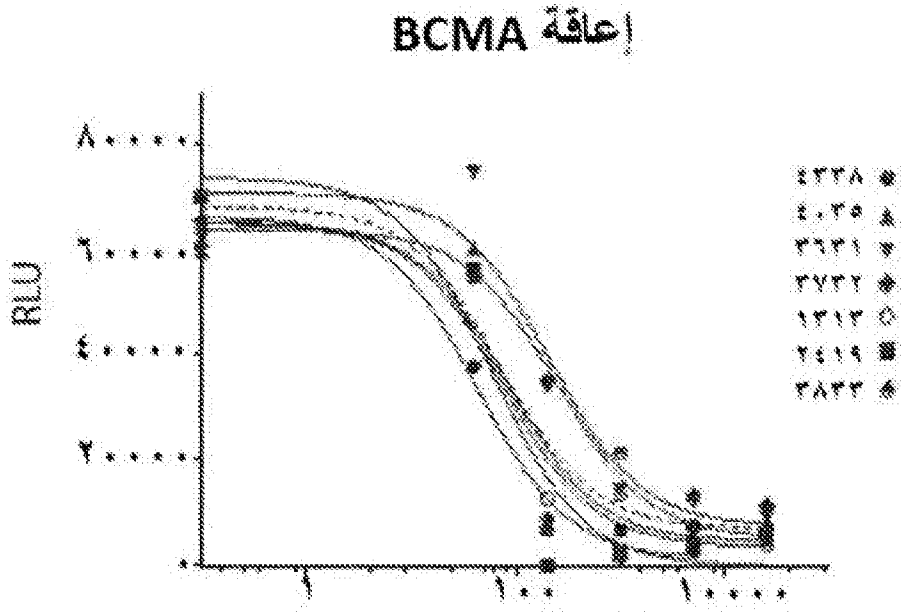
شكل ١٥


A450
٢,٥
٢,٠
١,٥
١,٠
٠,٥
٠,٠
٠,١
١
١٠
١٠٠
١٠٠٠
١٠٠٠٠
٢٢١٨
٢٤١٩
١٣١٣
٣٥٣٠
٣٩٣١
٣٧٣٢
٣٨٣٣
٣٩٣٤
٤٠٣٥
٤٣٣٧
٤٣٣٨
٤٥٤٠
IgG (نانوجم/ مل)

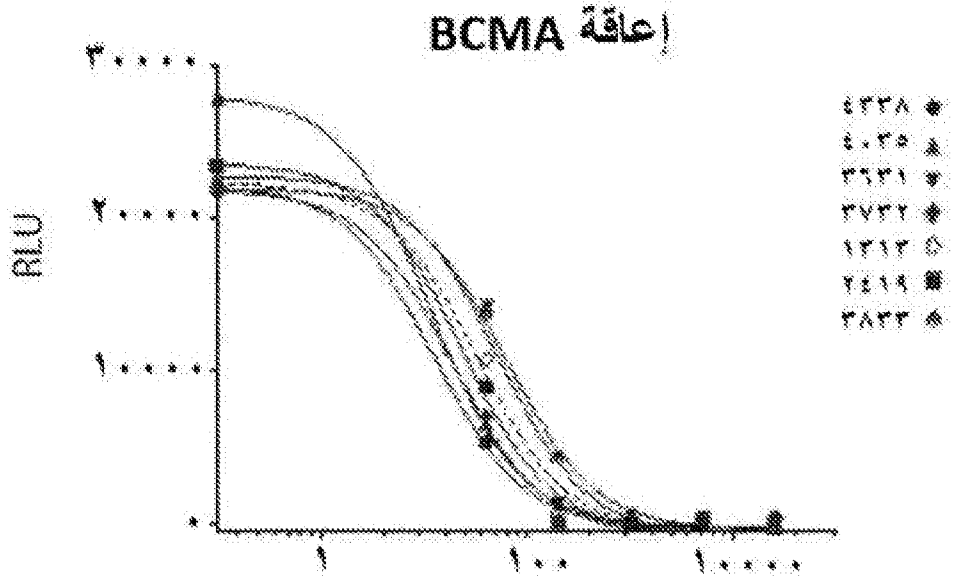
شكل ١٦

هوية جسم مضاد	IC_{50} (بيكومولار)	R^2
٢٢١٨	٥,٠	٠,٩٩٤
٢٤١٩	٨,٧	٠,٩٩٥
١٣١٣	٦,١	٠,٩٨٦
٣٥٣٠	٤٨,٩	٠,٩٩٧
٣٦٣١	١٦,٦	٠,٩٩٨
٣٧٣٢	٧,٢	٠,٩٩٧
٣٨٣٣	١٧,٥	٠,٩٩٥
٣٩٣٤	١٠,١	٠,٩٨٩
٤٠٣٥	٥,١	٠,٩٩٤
٤٢٣٧	١٢,٦	٠,٩٩٦
٤٣٣٨	٩,٢	٠,٩٩٣
٤٥٤٠	١٢,٩	٠,٩٩٧

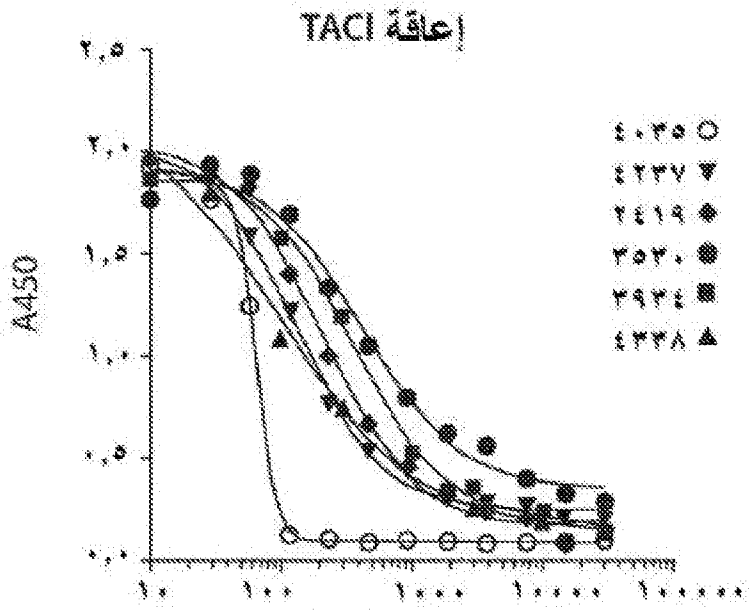
شكل ١٧



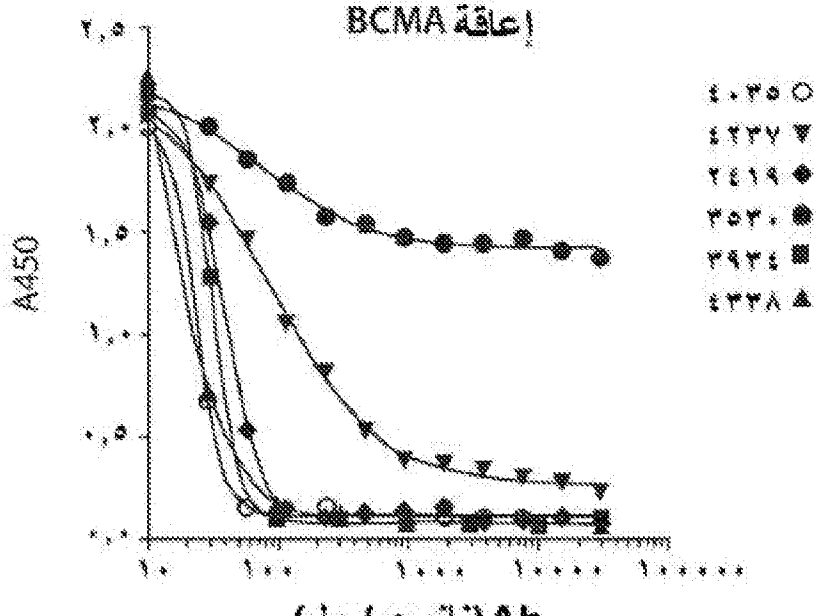
شكل ١٨أ



شكل ١٨ب



شكل ١٩أ

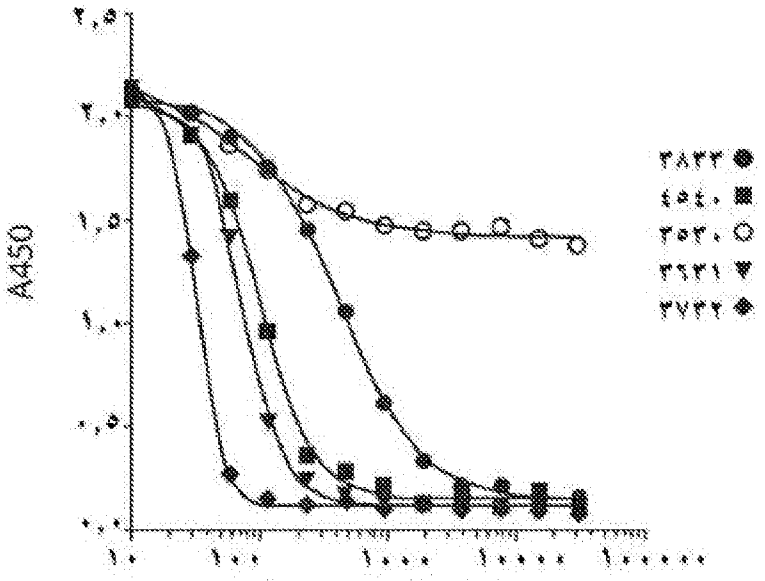


شكل ١٩ب

Ab	TACI-Fc IC50 (نانو مولار)	R^2	% تنشيط	BCMA-Fc IC50 (نانو مولار)	R^2	% تنشيط
٣٨٣٣	٢,٢٥	١,٠٠	٧٢	٢,٧٠	١,٠٠	٩٦
٤٥٤٠	١,٠١	٠,٩٣	٦٥	٠,٦٦	١,٠٠	٩٨
٤٠٣٥	٠,٤٤	١,٠٠	١٠٠	٠,١٦	١,٠٠	٩٩
٤٢٣٧	٠,٩٠	١,٠٠	٩٥	٠,٥٦	١,٠٠	٩٣
٢٤١٩	١,٤٤	١,٠٠	٩٧	٠,٢٧	١,٠٠	١٠٠
٢٢١٨	٠,٩٨	٠,٨٩	٤٠	٠,٣١	١,٠٠	٩٩
٣٥٣٠	٢,٩٠	٠,٩٩	٨٩	٠,٤٨	٠,٩٩	٣٧
٣٦٣١	٠,٢٧	٠,٩٨	٦٣	٠,٤٨	١,٠٠	١٠٠
٣٧٣٢				٠,٢٢	١,٠٠	١٠٠
٣٩٣٤	٢,٤٣	٠,٩٩	٩٦	٠,٢١	١,٠٠	٩٨
٤٣٣٨	٠,٧١	٠,٩٩	٩٧	٠,٠٧	١,٠٠	٩٩
١٣١٣	١,٥٥	٠,٩٠	٦٩	١,٢٩	١,٠٠	٩٨

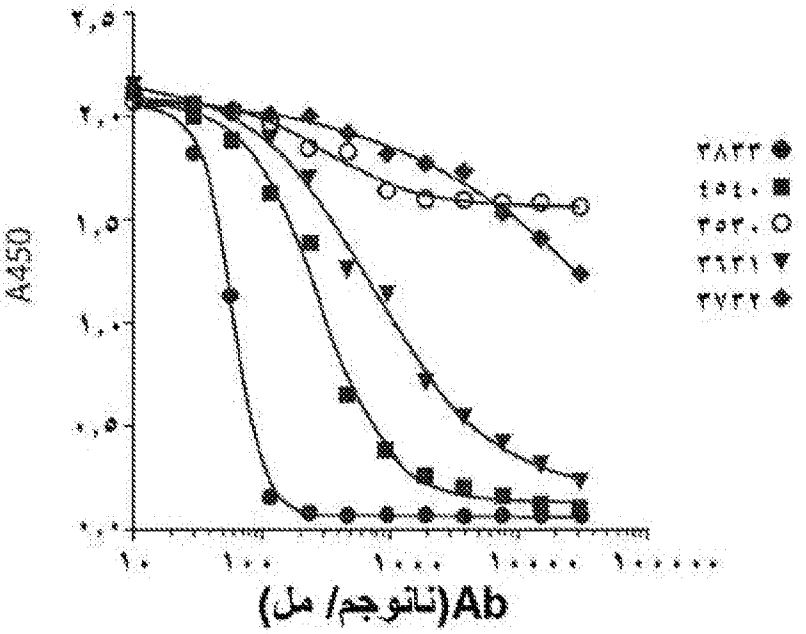
شكل ٢٠

تثبيط ارتباط BCMA (بشري APRIL)

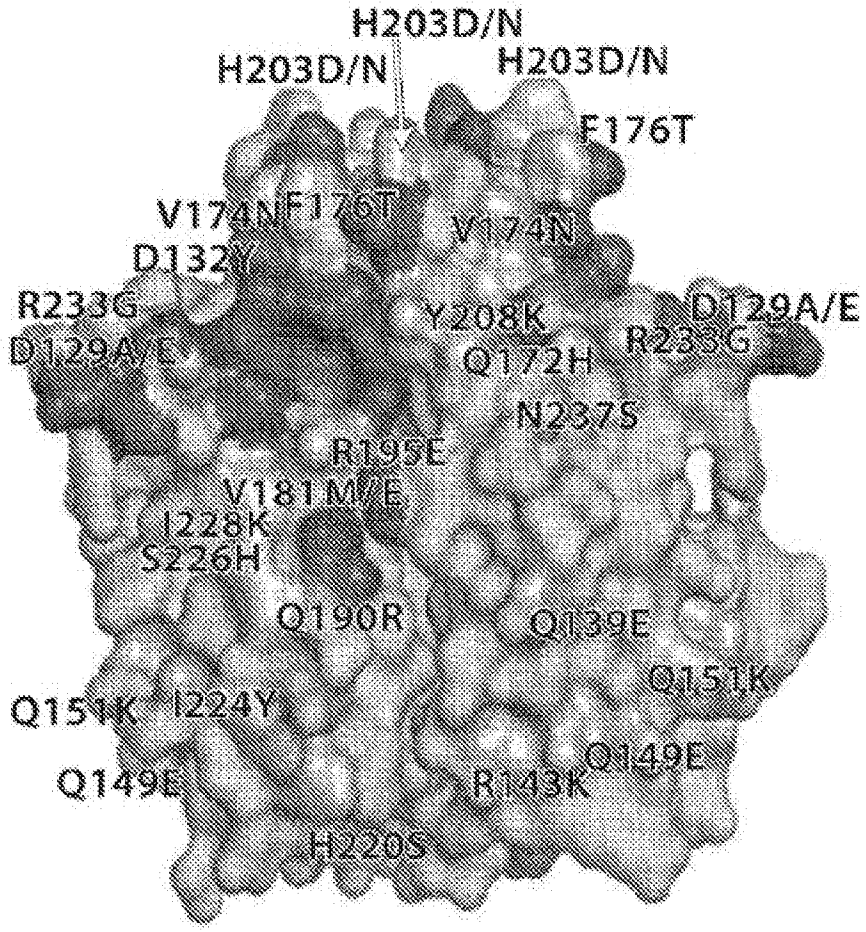


شكل ١٢أ

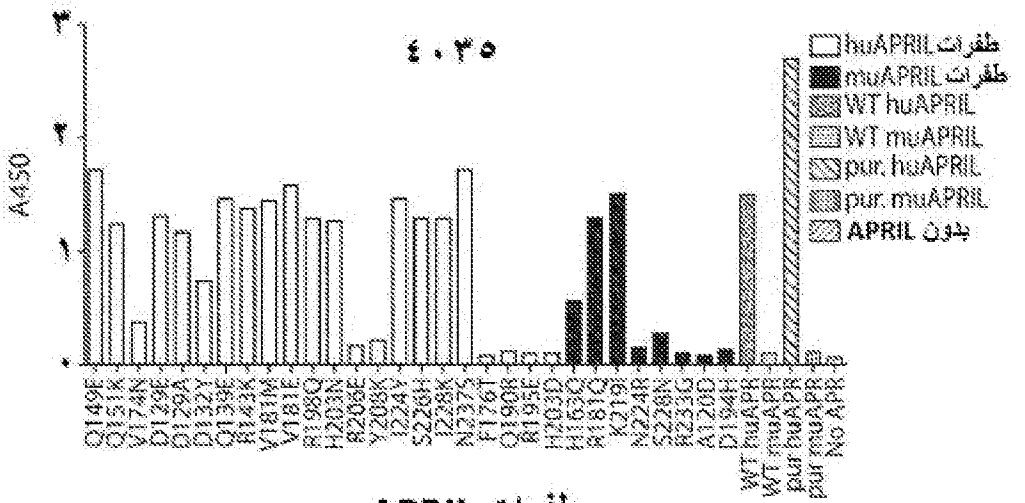
تثبيط ارتباط BCMA (فأري APRIL)



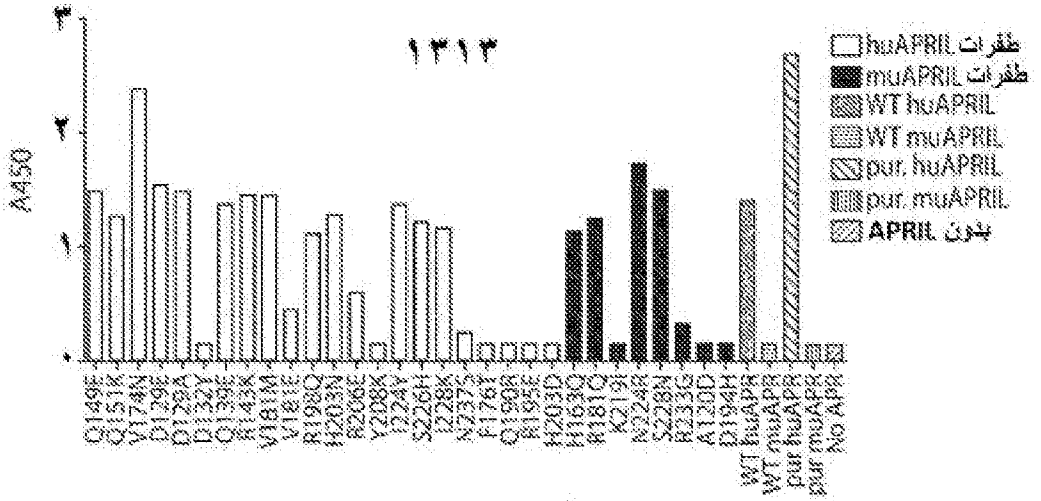
شكل ١٢ب


H203D/N
H203D/N
H203D/N
F176T
V174NF176T
V174N
D132Y
R233G
Y208K
D129A/E
D129A/E
Q172H
R233G
N237S
R195E
V181M/E
I228K
S226H
Q190R
Q139E
Q151K
Q151K
I224Y
Q149E
R143K
Q149E
H220S

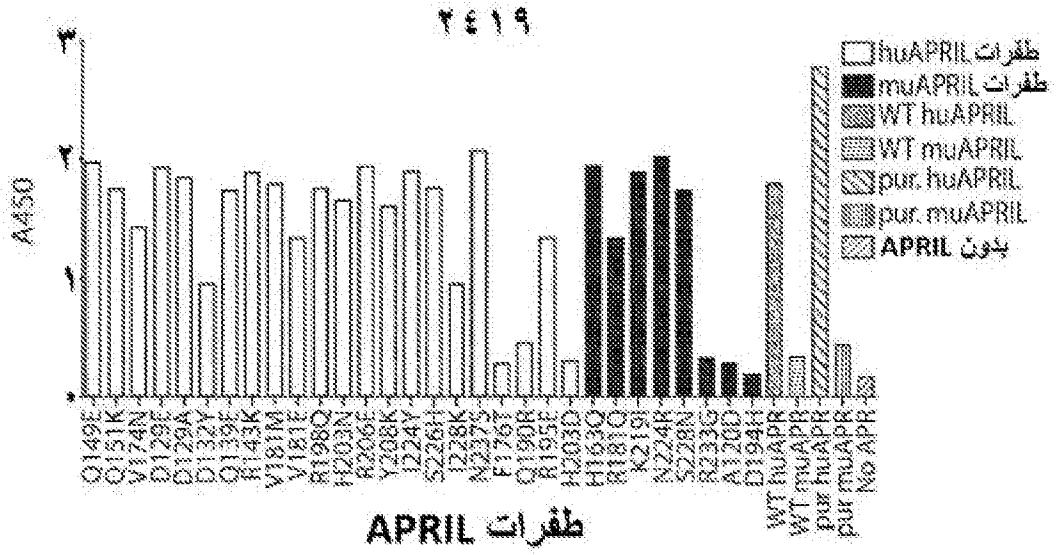
شکل ۲۲



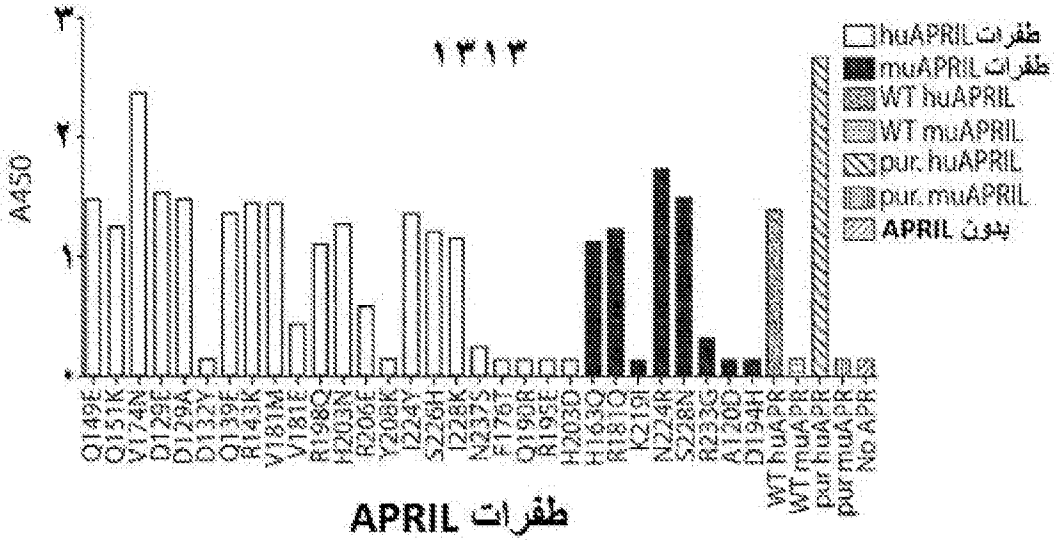
شكل ٢٣أ



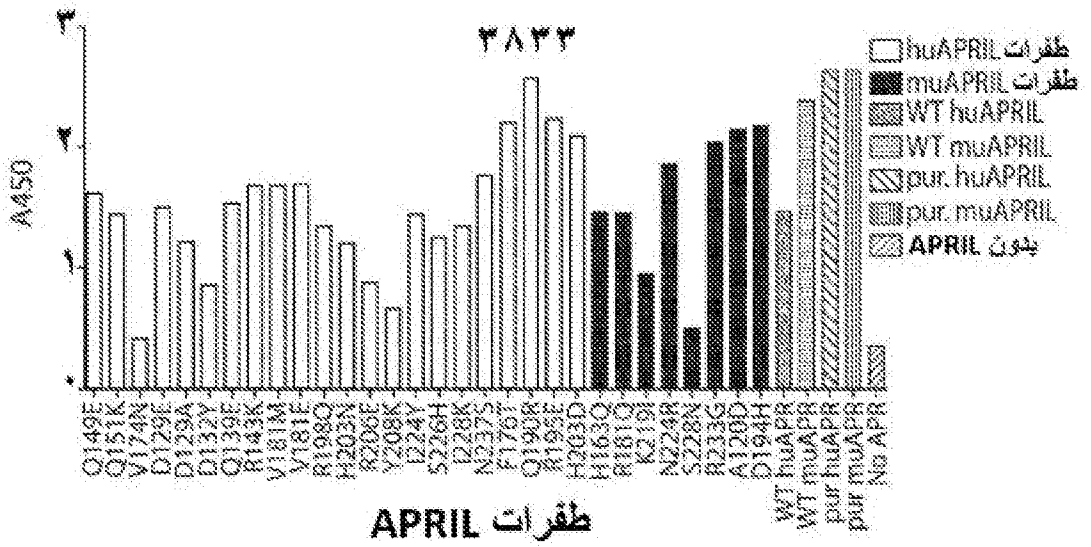
شكل ٢٣ب



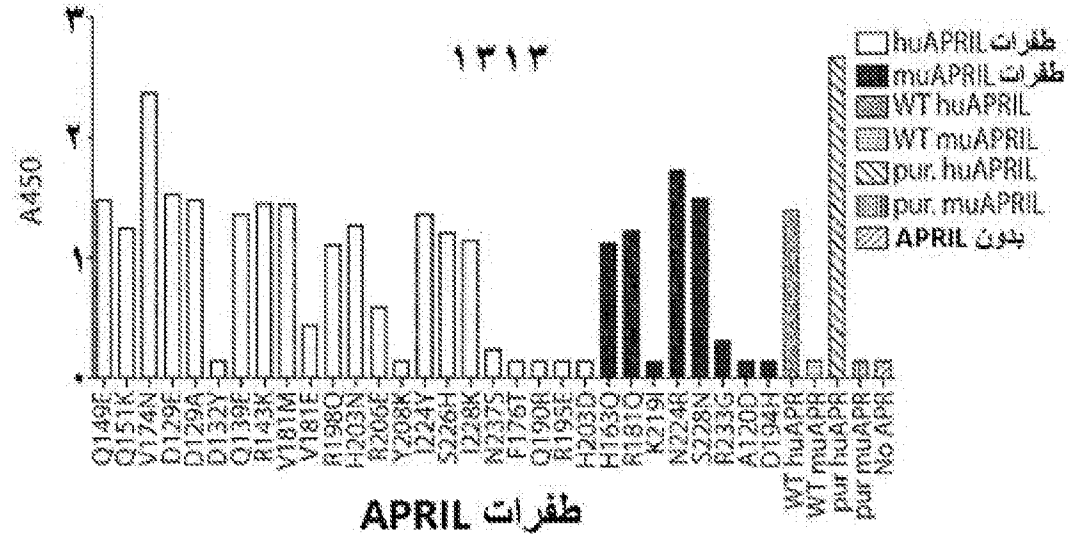
شكل ٢٤أ



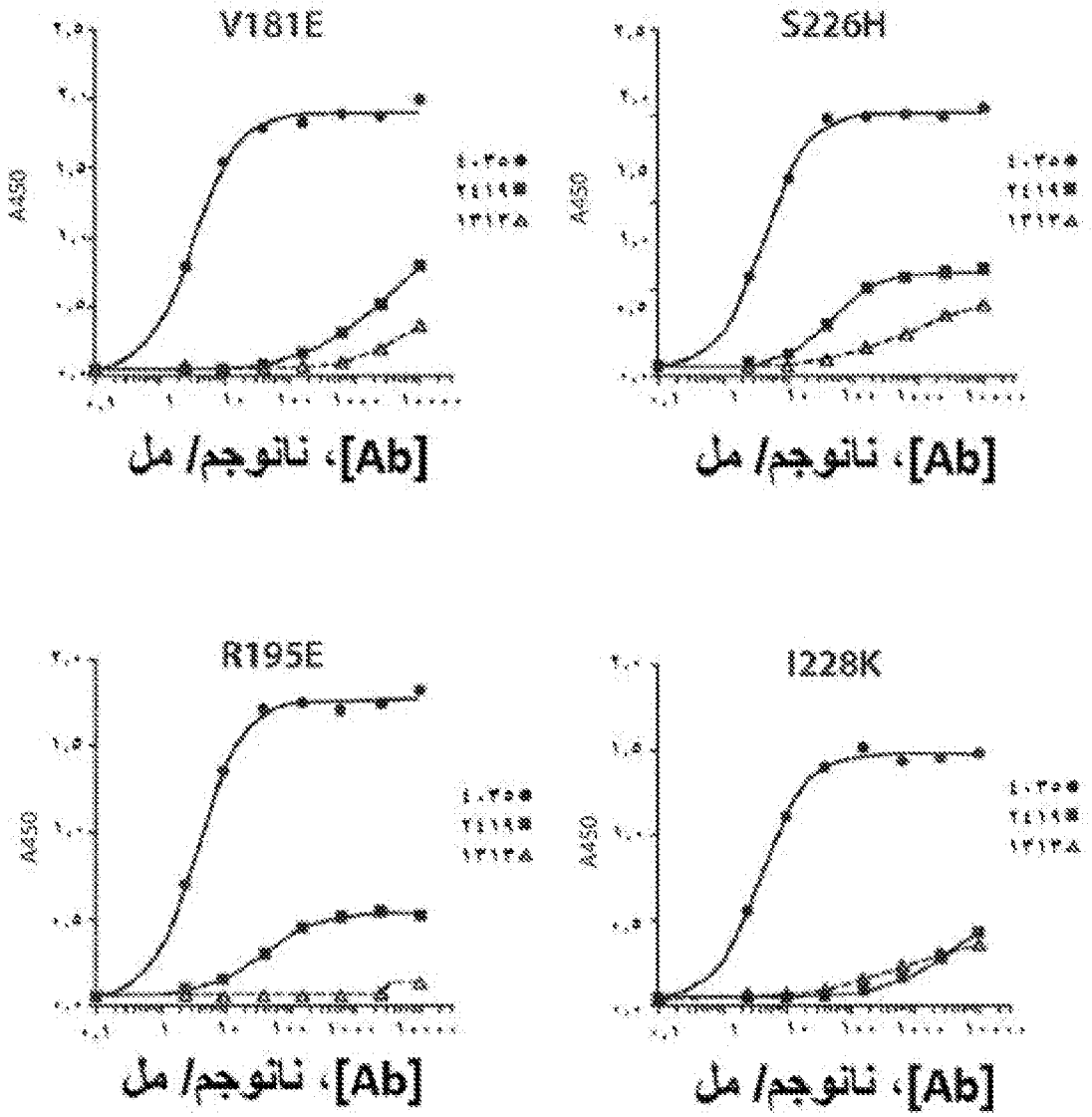
شكل ٢٤ب



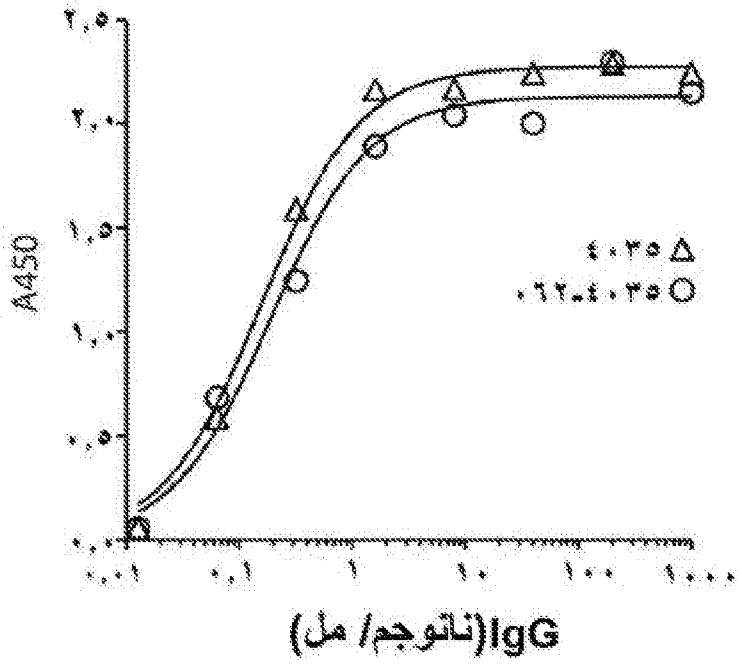
شكل ٢٥أ



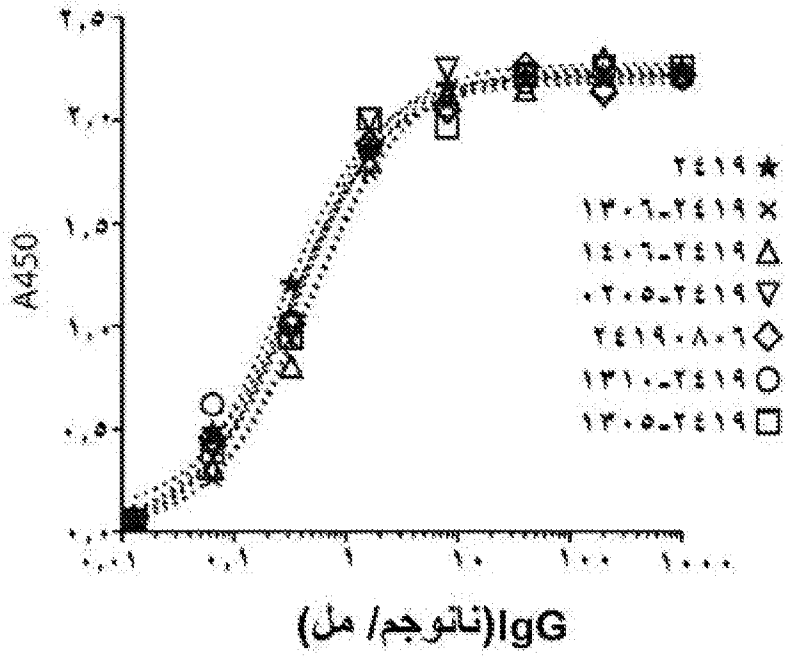
شكل ٢٥ب



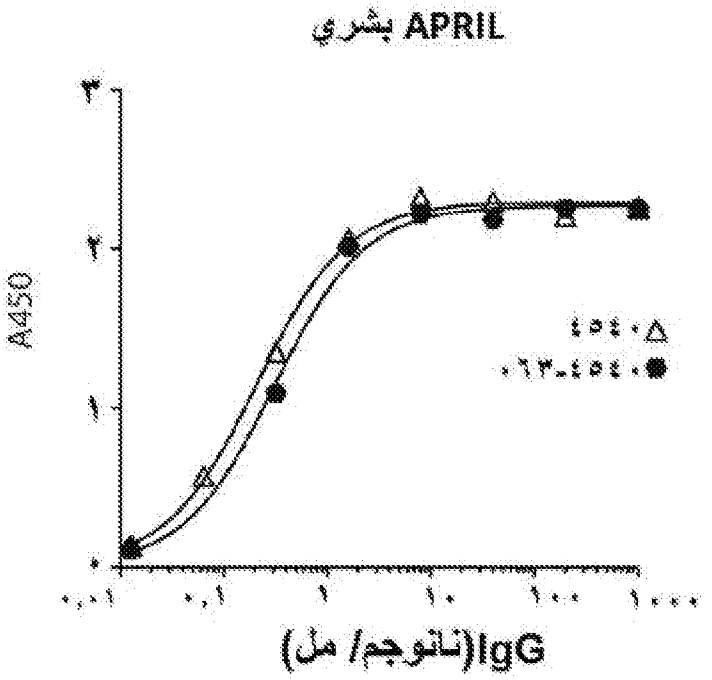
شكل ٢٦



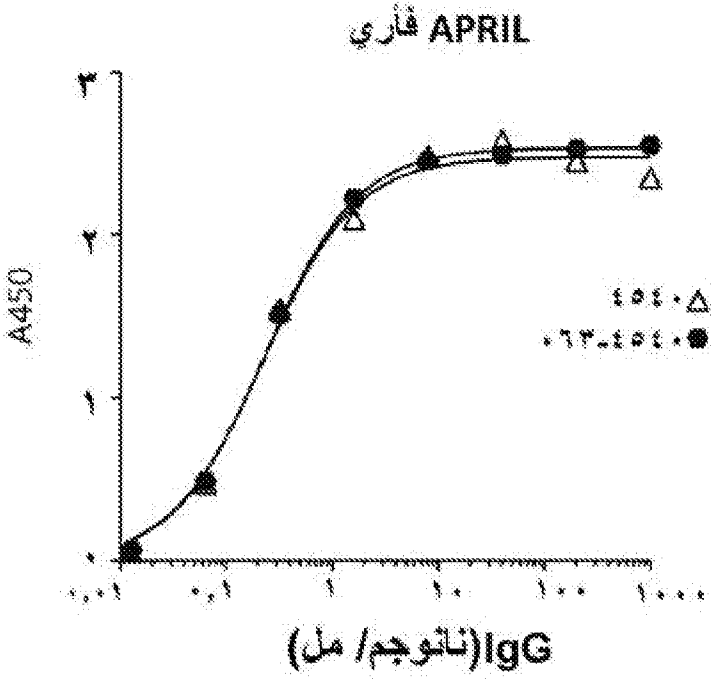
شكل ٢٧أ



شكل ٢٧ب



شكل ٢٨أ



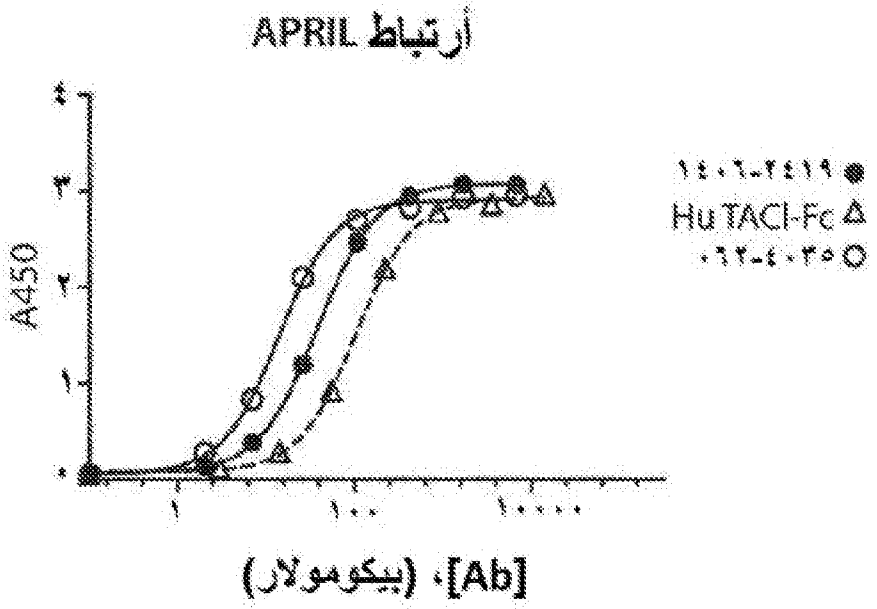
شكل ٢٨ب

EC_{50} (بيكومولار)	هوية الجسم المضاد
١,٠٦	٤٠٣٥
١,٢٨	٠٦٢-٤٠٣٥
١,٧٦	٢٤١٩
٣,٠٠	١٣٠٦-٢٤١٩
٣,٣٤	١٤٠٦-٢٤١٩
٢,٢٦	٠٢٠٥-٢٤١٩
٢,٣١	٠٨٠٦-٢٤١٩
٢,١٩	١٣١٠-٢٤١٩
٢,٤١	١٣٠٥-٢٤١٩

شكل ٢٩أ

هوية الجسم المضاد	EC_{50} لارتباط APRIL (بيكومولار)	
	APRIL بشري	APRIL فأري
٤٥٠٤	١,٣٩	١,٥١
٠٦٣-٤٥٠٤	٢,٠٦	١,٥٦

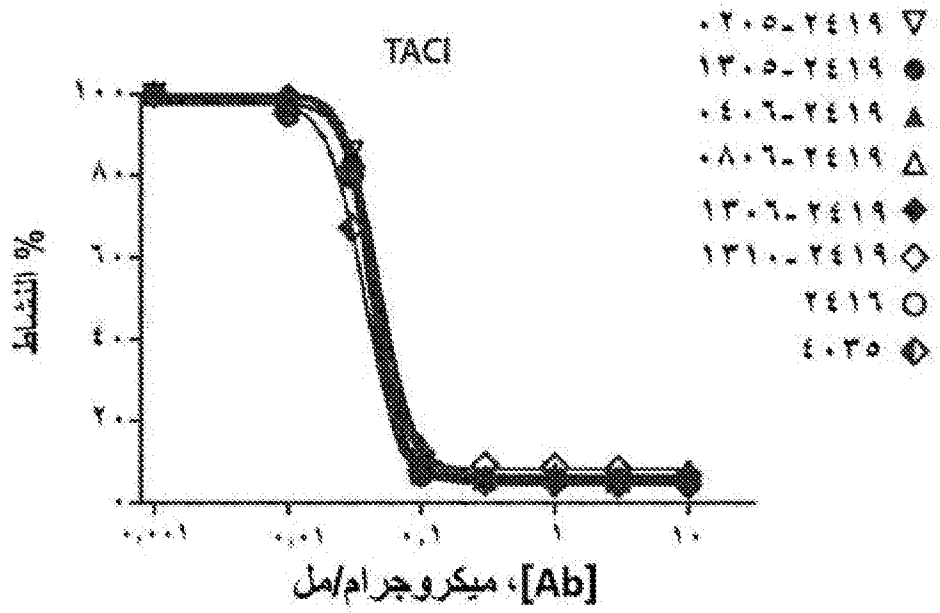
شكل ٢٩ب



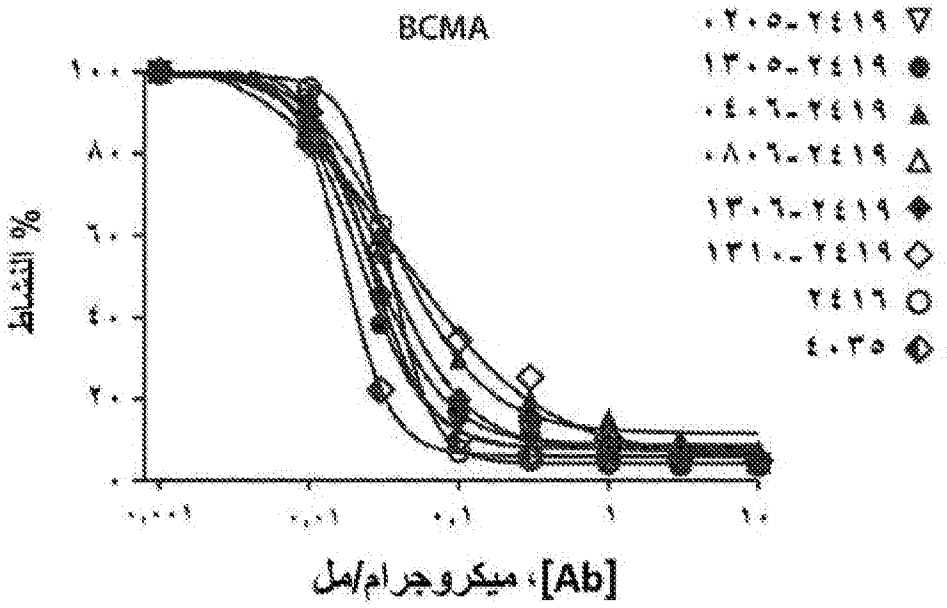
شكل ٢٩ج

هوية الجسم المضاد	EC_{50} (بيكومولار)
١٤٠٦-٢٤١٩	٣٨,٤
٠٦٢-٤٠٣٥	١٣,٥
Hu TACI-Fc	١٠٢,٦

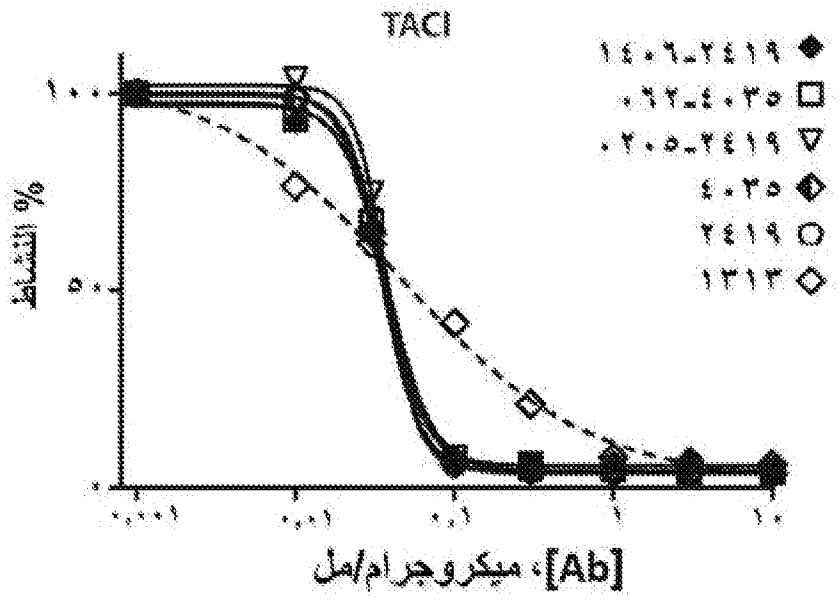
شكل ٢٩د



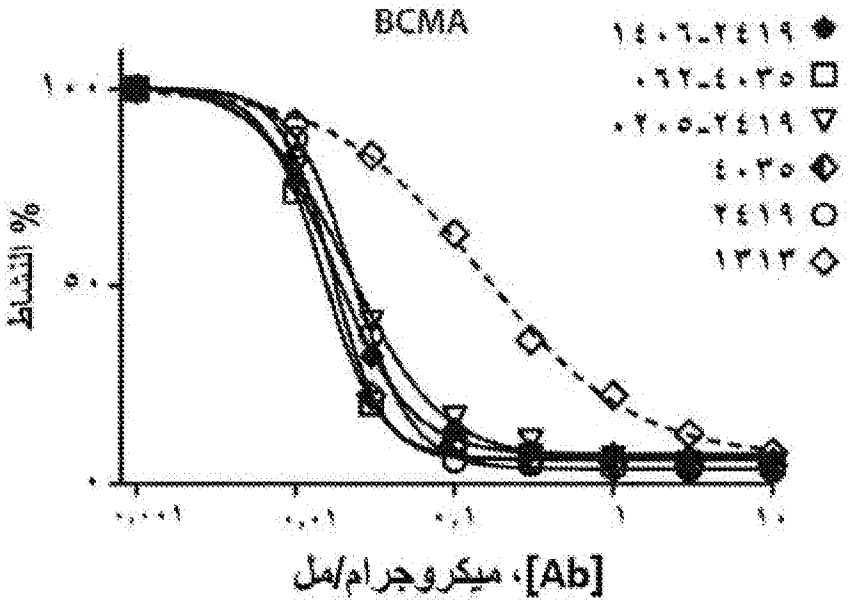
شكل ٣٠أ



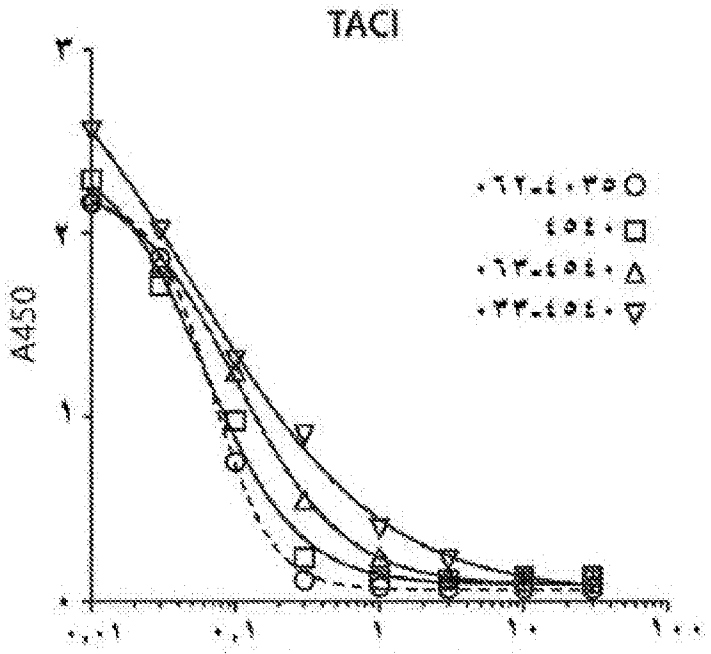
شكل ٣٠ب



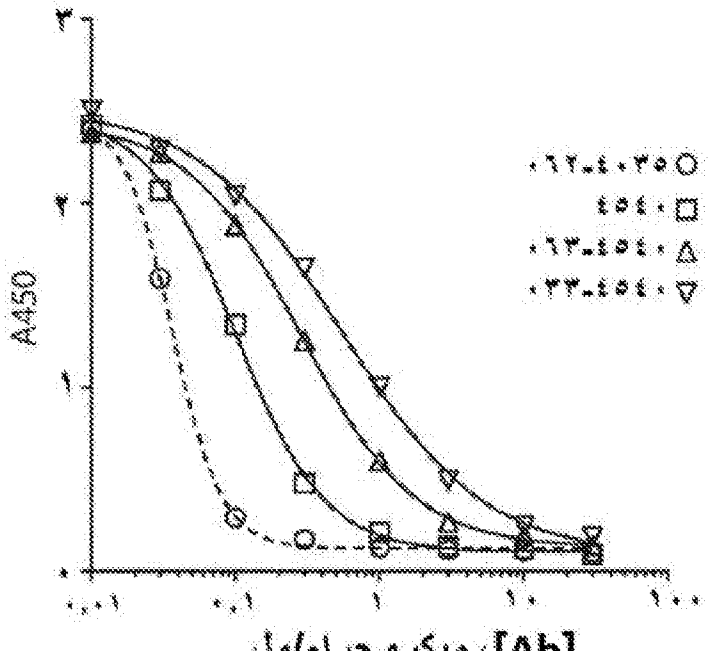
شكل ٣١أ



شكل ٣١ب



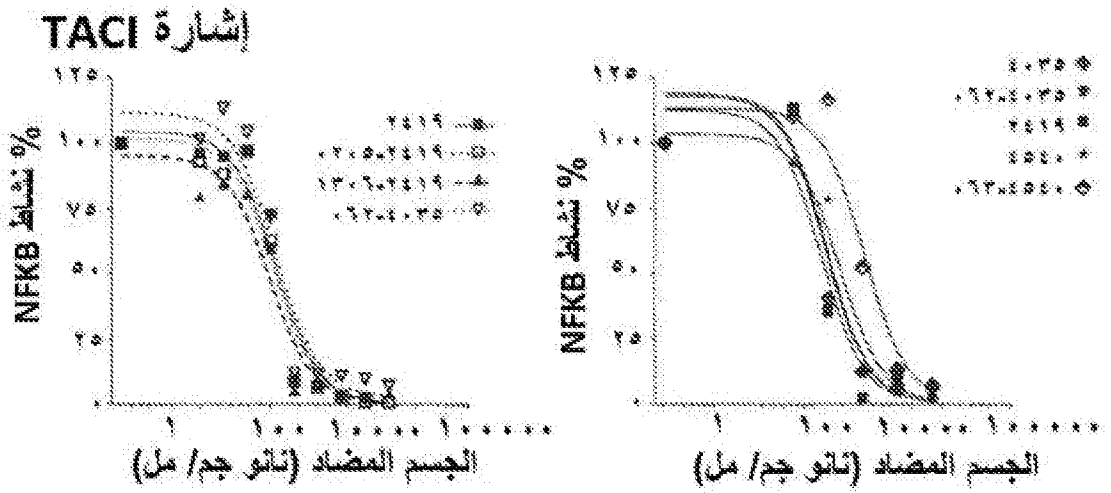
شكل ٣٢أ



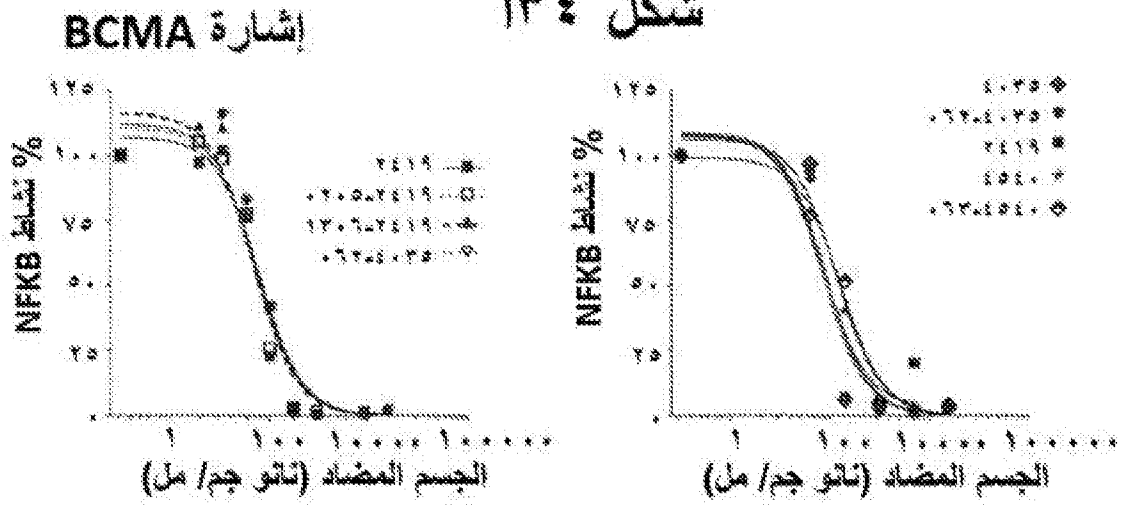
شكل ٣٢ب

هوية الجسم المضاد	TACI		BCMA	
	النشاط النسبي	IC_{50} (نانو مولار)	النشاط النسبي	IC_{50} (نانو مولار)
٢٤١٩-٢٠٥٠	١,١٢	٠,٣١	٠,١٧	٠,٧١
٢٤١٩-٤٠٦٠	١,٢٠	٠,٣٣	٠,٢٥	١,٠٥
٢٤١٩-٨٠٦٠	١,١٧	٠,٣٢	٠,٢١	٠,٨٩
٢٤١٩-١٣٠٥	١,٠٦	٠,٢٩	٠,١٥	٠,٦٢
٢٤١٩-١٣٠٦	١,٠٣	٠,٢٨	٠,١٧	٠,٧٢
٢٤١٩-١٣١٠	١,٠٩	٠,٣٠	٠,٢٧	١,١٤
٢٤١٩-١٤٠٦	٠,٨٨	٠,٢٤	٠,١١	٠,٤٧
٢٤١٩	١,٠٠	٠,٢٨	٠,٢٤	١,٠٠
٤٠٣٥	٠,٨٥	٠,٢٤	٠,١٢	٠,٤٩
٠٦٢-٤٠٣٥	٠,٩٣	٠,٢٦	٠,١٠	٠,٤١
٤٥٤٠	١,٤٥	٠,٤٠	٠,٦٧	٢,٨٥
٠٣٣-٤٥٤٠	١,٢٦	٠,٣٥	٣,٦٨	١٥,٥٧
٠٦٣-٤٥٤٠	٢,٤٣	٠,٦٧	١,٩٢	٨,١١
١٣١٣	١,٢٠	٠,٣٣	٠,٩٧	٤,١٠

شكل٣٣



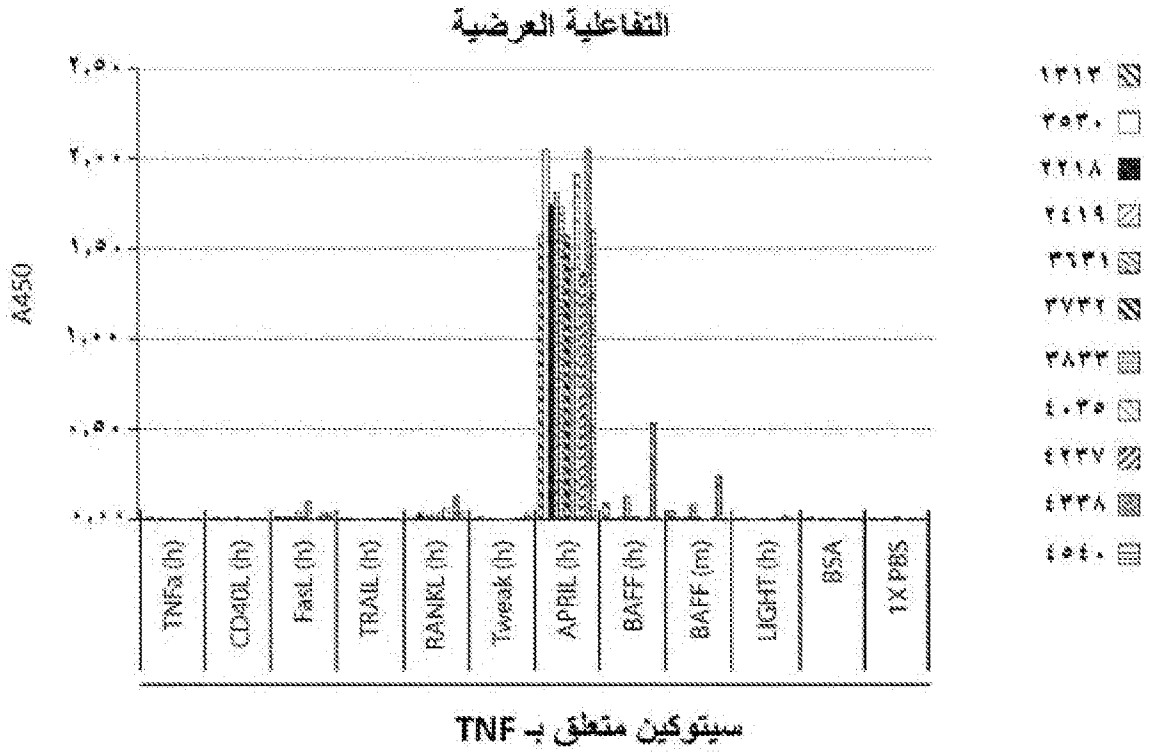
شكل ٣٤أ



شكل ٣٤ب

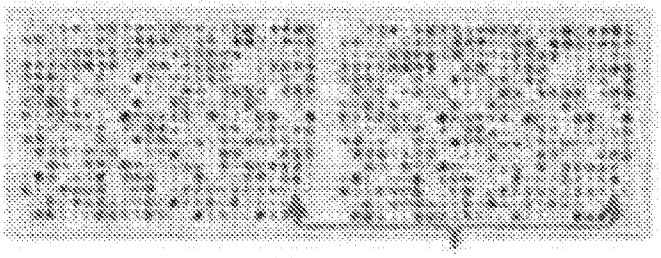
هوية الجسم المضاد	~ IC_{50} (نانو مولار)	
	TACI	BCMA
٢٤١٩	٠,٨٧	٠,٤٢
٠٢٠٥-٢٤١٩	٠,٨١	٠,٣٢
١٣٠٦-٢٤١٩	٠,٦٦	٠,٣٠
٤٠٣٥	١,٠٧	٠,٤٣
٠٦٢-٤٠٣٥	١,٠٢	٠,٣٨
٤٥٤٠	٢,٢٥	٠,٨١
٠٦٣-٤٥٤٠	٧,١٩	١,٠٤
Ab سالب عينة مقارنة	--	--

شكل ٣٥

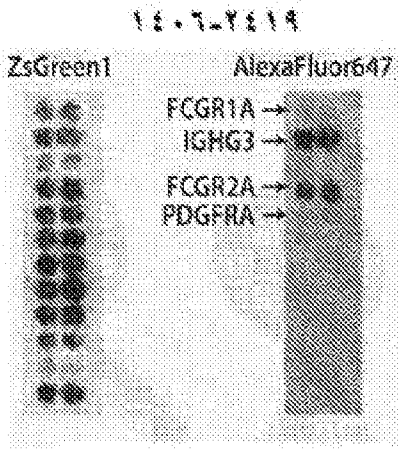


سيتوكين متعلق بـ TNF

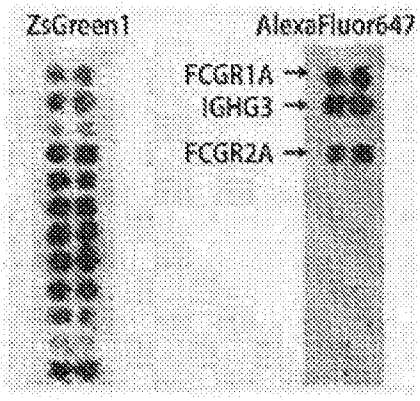
شكل ٣٦



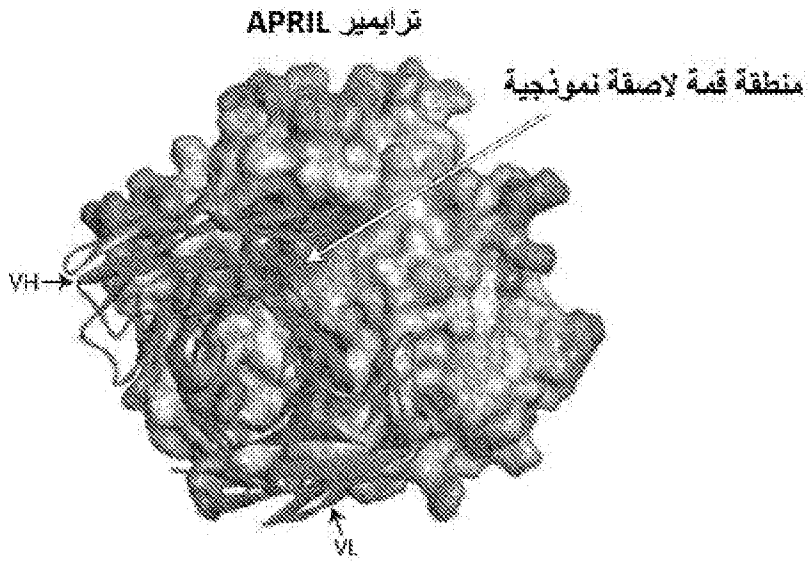
شكل ٣٧أ



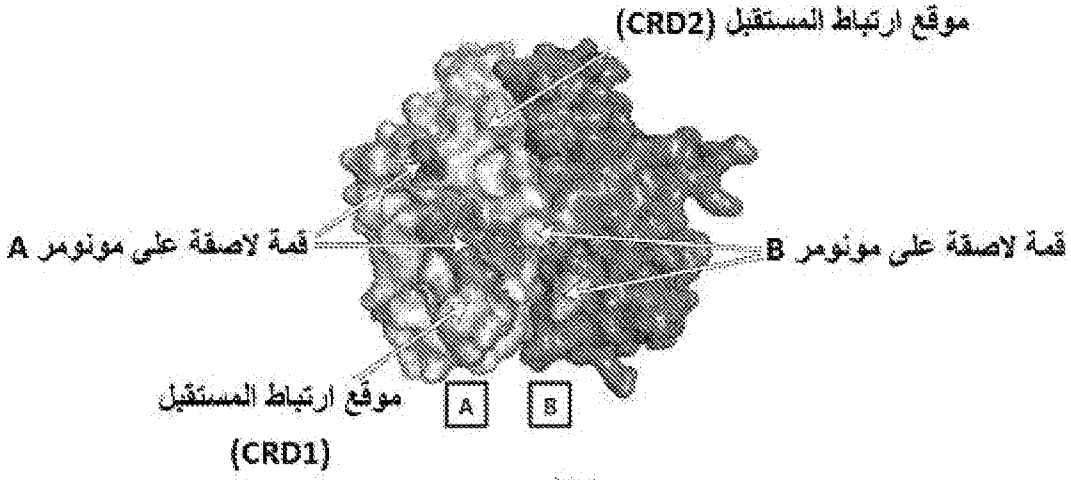
شكل ٣٧ب



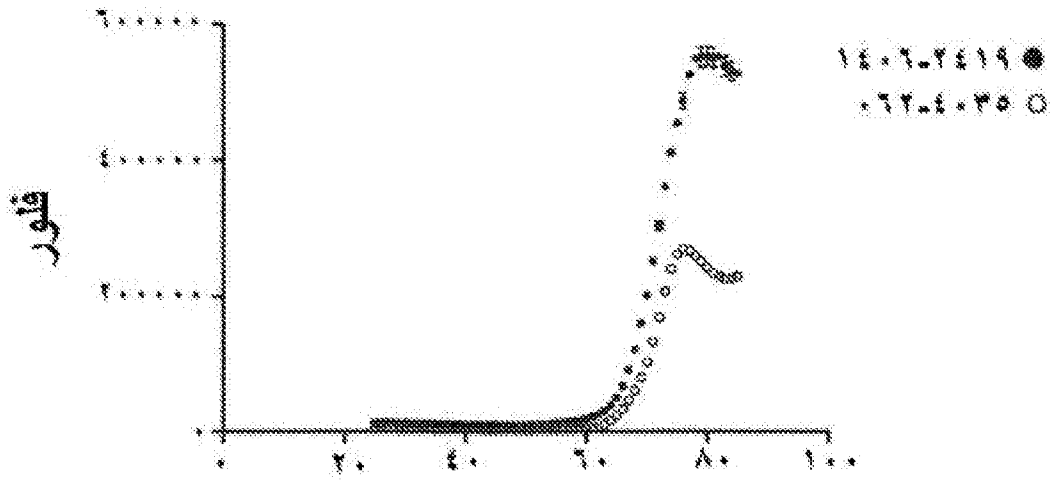
شكل ٣٧ج



شكل ٣٨أ



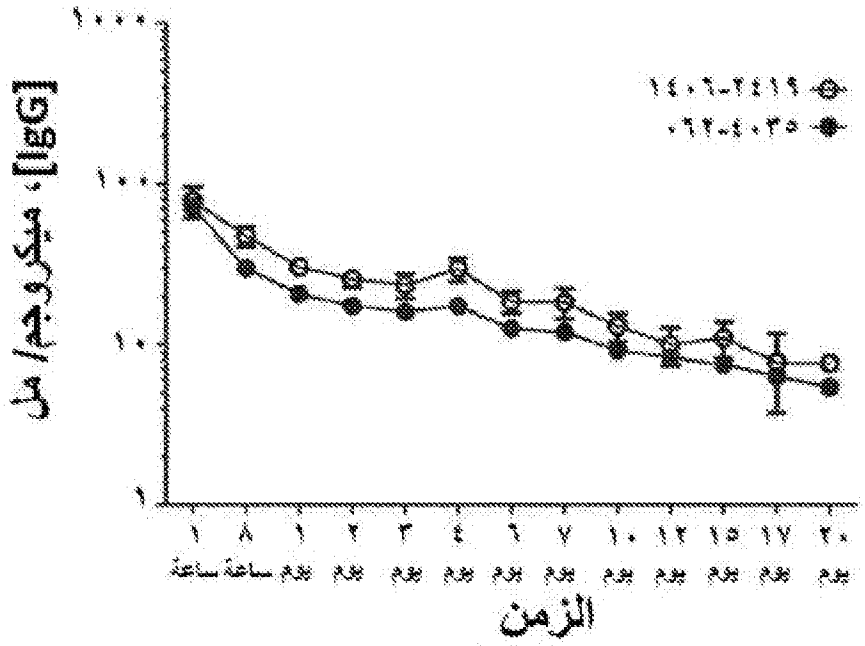
شكل ٣٨ب



شكل ٣٩أ

درجة الحرارة (درجة مئوية)	هوية الجسم المضاد
٧١,٢	٠٦٢-٤٠٣٥
٧٣,٧	١٤٠٦-٢٤١٩

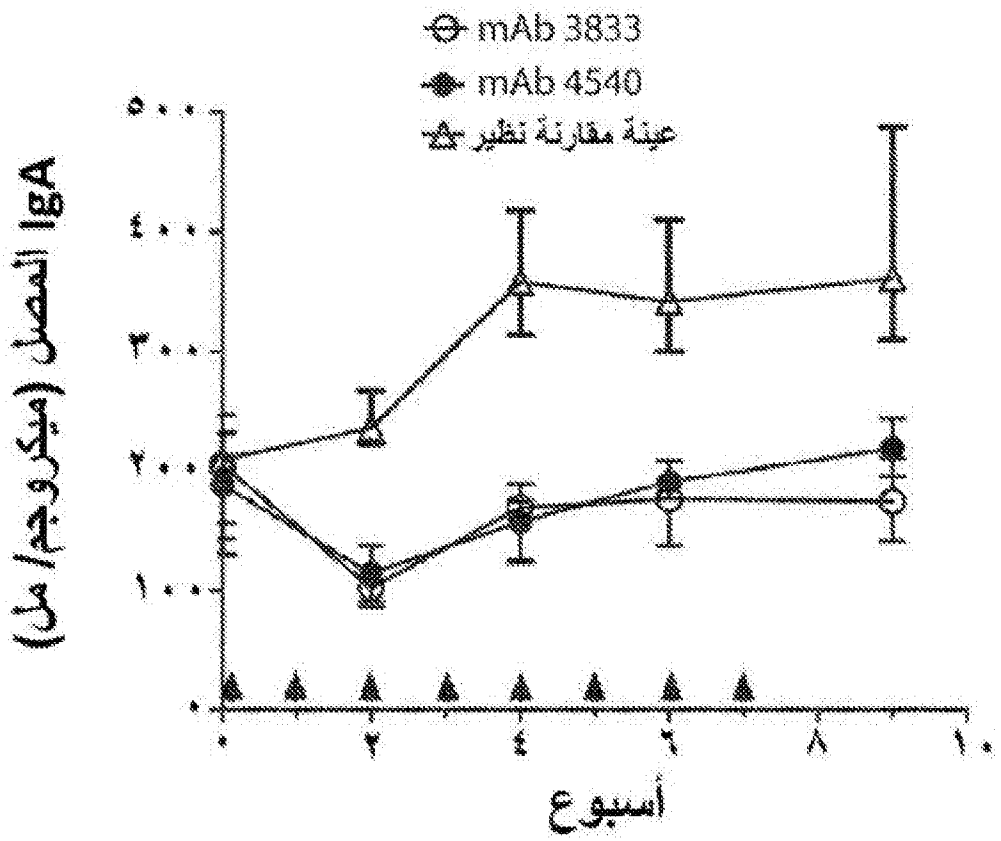
شكل ٣٩ب



شكل ٤٠أ

هوية الجسم المضاد	Cmax (ميكروجم/ مل)	نصف العمر (ساعة)	AUC (ساعة.ميكروجم/ مل)
١٤٠٦-٢٤١٩	١٠١	١٨٣	١٠٦٠٠
٠٦٢-٤٠٣٥	٧٢	٢٨٢	٧٧٨٨

شكل ٤٠ب


mAb 3833
mAb 4540
عينة مقارنة نظير
IgA المصل (ميكروجم/مل)
٥٠٠
٤٠٠
٣٠٠
٢٠٠
١٠٠
٠
٠
٢
٤
٦
٨
١٠
أسبوع

شكل ٤١

مدة سريان هذه البراءة عشرون سنة من تاريخ إيداع الطلب

وذلك بشـرط تسـديد المقابل المالي السـنوي للبراءة وعدم بطلانها أو سـقوطها لمخالفتها لأي من أحكام نظام براءات الاختراع والتصميمات التخطيطية للدارات المتكاملة والأصناف النباتية والنماذج الصناعية أو لائحته التنفيذية.

صادرة عن

الهيئة السعودية للملكية الفكرية

ص ب ٦٥٣١ ، الرياض ١٣٣٢١ ، المملكة العربية السعودية

SAIP@SAIP.GOV.SA