



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0026615

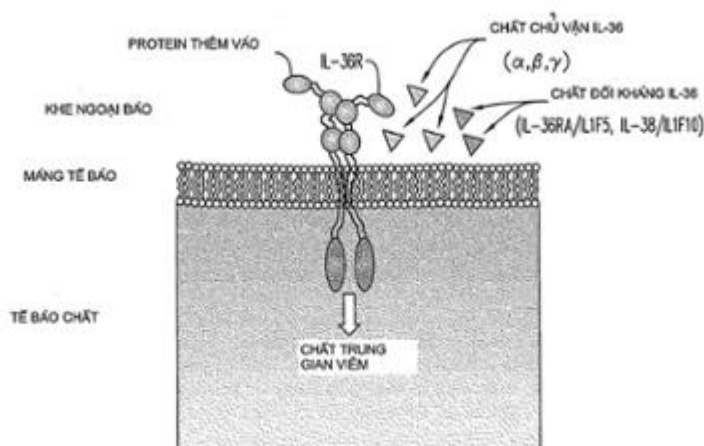
(51)⁷ C07K 16/28; A61P 17/06

(13) B

- (21) 1-2014-01543 (22) 14/11/2012
(86) PCT/US2012/064933 14/11/2012 (87) WO2013/074569 23/05/2013
(30) 61/560,554 16/11/2011 US; 61/644,111 08/05/2012 US; 61/713,713 15/10/2012 US
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/08/2014 317A
(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)
Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germany
(72) BROWN, Su-Ellen (US); CANADA, Keith (US); CHLEWICKI, Lukasz (US);
HOWELL, Michael (US); MENNERICH, Detlev (DE); WOSKA JR., Joseph Robert
(US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) KHÁNG THỂ KHÁNG IL-36R HOẶC MẢNH GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN
CỦA NÓ, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ, KIT CHẨN ĐOÁN VÀ
DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất gắn kết kháng IL-36R, cụ thể là các kháng thể
kháng IL-36R, phương pháp sản xuất kháng thể, dược phẩm và kit chẩn đoán chứa kháng
thể này. Sáng chế cũng đề cập đến polynucleotit được phân lập chứa trình tự mã hóa kháng
thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, và các vectơ và tế bào chủ có
liên quan.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Nói chung, sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng IL-36R để sử dụng trong chẩn đoán và điều trị. Các kháng thể này cũng được sử dụng trong dược phẩm và kit bao gồm các hợp chất này. Các kháng thể này là hữu ích trong các phương pháp điều trị các bệnh và rối loạn khác nhau, ví dụ các bệnh miễn dịch, viêm, tự miễn dịch, xơ hóa và hô hấp ở con người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Họ xytokin IL-1 bao gồm 11 phối tử khác nhau, cụ thể là IL-1 α (còn được gọi là IL-1F1), IL-1 β (IL-1F2), chất đối kháng thụ thể IL-1 (IL-1Ra hoặc IL-1F3), IL-18 (IL-1F4), từ IL-1F5 đến IL-1F10, và IL-1F11 (hoặc IL-33). IL-1 α và IL-1 β là đã được biết về khả năng gây ra các hoạt tính tiền viêm đối với việc gắn kết với thụ thể loại I IL-1 (IL-1RI) và sự bổ sung của protein phụ thụ thể của đồng thụ thể IL-1 thông thường (IL-1RAcP), trong khi IL-1Ra có tác dụng như chất ức chế cạnh tranh của IL-1 gắn kết với IL-1RI, do đó tạo ra hoạt tính chống viêm. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo rằng IL-18 là xytokin tiền viêm mà là chất cảm ứng của IFN- γ , trong khi IL-33 được mô tả là xytokin điều hòa miễn dịch có liên quan đến, cụ thể là sự kiểm soát của các đáp ứng Th2. Các thành viên mới của họ IL-1, bao gồm IL-1F5, IL-1F6, IL-1F8, và IL-1F9 được nhận dạng qua việc tra cứu trong cơ sở dữ liệu ADN đối với thể tương đồng của IL-1. Ở người và chuột, tất cả các gen mã hóa các bản đồ xytokin của nhiễm sắc thể 2q đều nhỏ hơn 300kb, trong đó chúng được tạo khung bởi các gen *IL1A*, *IL1B*, và *IL1RN*. IL-1F6, IL-1F8, và IL-1F9 có mức tương đồng về mặt trình tự axit amin với IL-1 và IL-1Ra nằm trong khoảng từ 21% đến 37%, trong khi IL-1F5 có mức tương đồng về mặt trình tự axit amin với IL-1Ra là 52%, điều này gợi ý rằng IL-1F5 có thể là chất đối kháng thụ thể nội sinh.

IL-1F6, IL-1F8 và IL-1F9 gắn kết với IL-1Rrp2, thụ thể của họ IL-1R và việc sử dụng IL-1RAcP như đồng thụ thể nhằm kích thích các tín hiệu nội bào tương tự với tín

hiệu do IL-1 tạo ra, trong khi IL-1F5 đã thể hiện ức chế IL-1F9-gây hoạt hóa NF- κ B ở tế bào Jurkat T mà biểu hiện quá mức IL-1Rrp2. Giống như IL-1 β , tất cả các thể tương đồng IL-1 này thiếu peptit dẫn đầu và có thể không được giải phóng qua con đường tiết thông thường, mặc dù các nghiên cứu gợi ý rằng việc giải phóng của các chất chủ vận IL-1Rrp2 có thể được kiểm soát theo các cơ chế khác với cơ chế điều hòa sự tiết IL-1 β . Để xác nhận tác dụng sinh học đặc hiệu của các cytokin này và để nhận biết rằng chúng đều gắn kết với cùng thụ thể, gần đây người ta đã đề xuất để sửa danh pháp của các thể tương đồng IL-1. Do đó, IL-1Rrp2 hiện nay được gọi là IL-36R và các phối tử của nó được gọi là IL-36 α (IL-1F6), IL-36 β (IL-1F8), và IL-36 γ (IL-1F9). Ngoài ra, IL-1F5, mà đã thể hiện tạo ra các hoạt tính đối kháng thụ thể, được đặt tên mới là IL-36Ra.

Các ARN thông tin đối với IL-36 α , IL-36 β , và IL-36 γ được biểu hiện ở mức cao ở vài mô, cụ thể là ở các mô biểu mô bên trong mà tiếp xúc với các mầm bệnh và ở da. Bất ngờ là, sự biểu hiện của IL-36Ra và IL-36 α là được điều tiết tăng một cách đáng kể trong tế bào keratin của người được kích thích IL-1 β /TNF- α và IL-36Ra và IL-36 γ ARN thông tin ở da vảy nến thương tổn được gia tăng ở mức cao. Hơn nữa, sự tạo ra IL-36 γ protein được tăng cường ở tế bào keratin của người sau khi kích thích TNF- α và IFN- γ . IL-36 α ARN thông tin và sự biểu hiện protein gia tăng cũng được báo cáo ở bệnh thận mạn tính.

Chuột chuyển gen biểu hiện quá mức IL-36 α trong tế bào keratin thể hiện thương tổn da viêm có chung một số dấu hiệu với bệnh vảy nến. Kiểu hình này là trầm trọng hơn khi chuột chuyển gen được lai chéo với chuột thiếu hụt IL-36Ra, cho thấy chức năng điều tiết của IL-36Ra *in vivo*. Tình trạng bệnh da viêm ở chuột chuyển gen IL-36 α đặc hiệu tế bào keratin thậm chí còn tương tự hơn với bệnh vảy nến của người nếu chuột được điều trị bằng 12-O-tetradecanoylphorbol 13-acetat, tương tự với mô bệnh, phân tử bệnh của người và sự đáp ứng của nó đối với các phương pháp điều trị. Hơn nữa, da thương tổn do bệnh vảy nến của người được ghép vào chuột thiếu hụt miễn dịch được bình thường hóa khi chuột được điều trị với kháng thể kháng IL-36R, cho thấy rằng trục IL-36 được đòi hỏi để duy trì kiểu hình thương tổn ở da mắc bệnh vảy nến của người. Cùng với nhau, các dữ liệu này chỉ ra rằng các phối tử IL-36R, bao gồm IL-36 α , IL-36 β , và IL-36 γ , tạo ra các tác dụng tiền viêm *in vitro* và *in vivo* và IL-

36Ra có tác dụng như chất đối kháng tự nhiên, do đó bất chước hệ IL-1/IL-1Ra.

Do đó, có bằng chứng rằng các phối tử IL-36R có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh và có nhu cầu đối với các chất điều trị mới tạo đích con đường này, cụ thể là để sử dụng trong điều trị các bệnh viêm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên bằng cách đề xuất các chất trị liệu sinh học, cụ thể là các kháng thể, mà gắn kết với IL-36R. Theo một khía cạnh, các kháng thể theo sáng chế phong bế việc truyền tín hiệu qua trung gian phối tử IL36 (α , β và/hoặc γ). Theo một khía cạnh, các kháng thể theo sáng chế là hữu ích, ví dụ để điều trị bệnh viêm/chứng xơ hóa qua trung gian biểu mô như bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột, bệnh cứng bì, COPD, và bệnh thận mạn tính.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R có một hoặc nhiều trong số các đặc tính dưới đây.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng gắn kết phân tử/tế bào ở mức cao. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế gắn kết với IL-36R của người ở $K_D < 0,1\text{nM}$. Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế, cụ thể là kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, gắn kết với IL-36R của người ở $K_D < 50\text{ pM}$. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế gắn kết với IL-36R biểu hiện tế bào ở $EC_{90} < 5\text{ nM}$.

Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng phong bế chức năng dựa trên tế bào ở mức cao. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế phong bế cả ba phối tử chủ vận IL-36R ((α, β, γ)) ở $IC_{90} \leq 5\text{nM}$, ở dòng tế bào liên quan đến bệnh và tế bào sơ cấp.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng gắn kết phân tử/tế bào và khả năng phong bế chức năng dựa trên tế bào được kể đến trên đây.

Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có tính chọn lọc ở mức cao ví dụ tính chọn lọc lớn hơn 1000 lần so với dòng tế bào âm tính IL-1R1 hoặc IL-36R của người. Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế không gắn kết với các dòng tế bào âm tính IL-1R1 hoặc IL-36R của người.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, mà gắn kết với IL-36R của người ở K_D bằng với hoặc $< 0,1nM$.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này là kháng thể đơn dòng hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án thứ ba, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất hoặc thứ hai, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này là kháng thể được làm tương thích với người hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó.

Theo phương án thứ tư, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ ba, mà gắn kết với IL-36R của người ở K_D bằng với hoặc $< 50pM$.

Theo phương án thứ năm, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ tư, mà không gắn kết với IL-1R1 của người.

Theo phương án sáu, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

- a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 35, 102, 103, 104, 105 106 hoặc 140(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và
- b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ bảy, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 102 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ tám, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ chín, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 104 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ mười, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 105 (L-CDR2); trình tự axit amin

nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ mười một, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 106 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ mười hai, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ sáu, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 140 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62, 108, 109, 110 hoặc 111 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ mười ba, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 hoặc 83; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94 hoặc 95.

Theo phương án thứ mười bốn, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ mười ba, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89.

Theo phương án thứ mười lăm, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89.

Theo phương án thứ mười sáu, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2); trình tự axit amin

nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 hoặc 64 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

Theo phương án thứ mười bảy, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 84, 85 hoặc 86; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 hoặc 101.

Theo phương án thứ mười tám, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ mười bảy, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101.

Theo phương án thứ mười chín, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này theo phương án thứ mười bảy, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101.

Theo phương án thứ hai mươi, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R, trong

đó kháng thể bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120 hoặc 121; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132 hoặc 133.

Theo phương án thứ hai mươi một, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125.

Theo phương án thứ hai mươi hai, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126.

Theo phương án thứ hai mươi ba, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127.

Theo phương án thứ hai mươi tư, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125.

Theo phương án thứ hai mươi lăm, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126.

Theo phương án thứ hai mươi sáu, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127.

Theo phương án thứ hai mươi bảy, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R,

trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 122, 123 hoặc 124; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 134, 135, 136, 137, 138 hoặc 139.

Theo phương án thứ hai mươi tám, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi bảy, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138.

Theo phương án thứ hai mươi chín, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi bảy, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 139.

Theo phương án thứ ba mươi, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R theo phương án thứ hai mươi bảy, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 124; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138.

Theo phương án thứ ba mươi một, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

- a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 103 (L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và
- b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ ba mươi hai, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

- a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26

(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 104(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

Theo phương án thứ ba mươi ba, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

Theo phương án thứ ba mươi tư, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án thứ nhất, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo phương án bất kỳ trong số các phương án thứ nhất đến thứ ba mươi tư là kháng thể đơn dòng. Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo bất kỳ trong số các phương án thứ nhất đến thứ ba mươi tư là kháng thể được làm tương thích với người. Theo một phương án, kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ ba mươi tư là

kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người.

Theo phương án thứ ba mươi lăm, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 21 (L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 22(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 31(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 40 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 49 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 58 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 68 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 23(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 32(L-CDR2ccc); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 41 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 50 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 59 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 69 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 24(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 33(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 42 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 51 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 60 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 70 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 25(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 34(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 43 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 52 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 61 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 71 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 35(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 28(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 37(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 46 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 55 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 65 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 74 (H-CDR3); hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 29(L-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 38(L-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 47 (L-CDR3); và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 56 (H-CDR1); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 66 (H-CDR2); trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 75 (H-CDR3).

Theo phương án thứ ba mươi sáu, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 11; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 2; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 12; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 3; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 13; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 4; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 14; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 5; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 15; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 16; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 17; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 8; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 18; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 9; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 19; hoặc

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 10; và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 20.

Theo phương án thứ ba mươi bảy, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây và chất mang dược dụng.

Theo phương án thứ ba mươi tám, sáng chế mô tả kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án trên đây, để dùng làm thuốc.

Theo phương án thứ ba mươi chín, sáng chế mô tả kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo bất kỳ trong số các phương án thứ nhất đến thứ 37, trong đó việc sử dụng là việc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh hô hấp, rối loạn chuyển hóa, rối loạn viêm qua trung gian biểu mô, chứng xơ hóa hoặc bệnh

ung thư.

Theo phương án thứ bốn mươi, sáng chế mô tả kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 37, trong đó việc sử dụng là để điều trị bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, chứng viêm khớp vảy nến, đa xơ cứng, chứng viêm khớp dạng thấp, COPD, bệnh hen mạn tính hoặc viêm cứng khớp đốt sống.

Theo phương án thứ bốn mươi một, sáng chế mô tả kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ ba bảy, trong đó việc sử dụng là để điều trị bệnh viêm ruột.

Theo phương án thứ bốn mươi hai, sáng chế mô tả kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo phương án thứ bốn một, trong đó bệnh là bệnh Crohns.

Theo phương án thứ bốn mươi ba, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh bao gồm bước cho người bệnh cần điều trị dùng kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên hoặc dược phẩm theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ thứ nhất đến thứ ba bảy, trong đó bệnh được chọn từ bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh hô hấp, rối loạn chuyển hóa, rối loạn viêm qua trung gian biểu mô, chứng xơ hóa và bệnh ung thư.

Theo phương án thứ bốn mươi tư, sáng chế mô tả phương pháp theo phương án thứ bốn ba, trong đó bệnh được chọn từ bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, chứng viêm khớp vảy nến, đa xơ cứng, chứng viêm khớp dạng thấp, COPD, bệnh hen mạn tính và viêm cứng khớp đốt sống.

Theo phương án thứ bốn mươi lăm, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Crohns.

Các phương án khác theo sáng chế bao gồm:

- polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế, tốt hơn là trình tự ADN hoặc ARN;
- polynucleotit được phân lập theo sáng chế, mã hóa trình tự như được xác định theo một hoặc nhiều trong số các SEQ ID NO. từ 1 đến 140;

- vector bao gồm polynucleotit theo sáng chế, tốt hơn là vector biểu hiện, vector được ưu tiên hơn bao gồm polynucleotit theo sáng chế liên kết chức năng với trình tự kiểm soát sự biểu hiện;

- tế bào vật chủ bao gồm polynucleotit theo sáng chế và/hoặc vector theo sáng chế;

- phương pháp tạo ra kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế, tốt hơn là phương pháp tạo ra tái tổ hợp bao gồm việc sử dụng polynucleotit theo sáng chế, và/hoặc vector theo sáng chế và/hoặc tế bào vật chủ theo sáng chế;

- tốt hơn là, phương pháp bao gồm bước (a) nuôi cấy tế bào vật chủ trong các điều kiện cho phép sự biểu hiện của kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên và (b) thu hồi kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên;

- kit chẩn đoán hoặc phương pháp chẩn đoán bao gồm kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo sáng chế, hoặc sử dụng nó;

- kit chẩn đoán hoặc phương pháp chẩn đoán theo sáng chế, để chẩn đoán bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, bệnh hô hấp, rối loạn chuyển hóa, rối loạn viêm qua trung gian biểu mô, chứng xơ hóa, bệnh ung thư, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, chứng viêm khớp vảy nến, đa xơ cứng, chứng viêm khớp dạng thấp, COPD, bệnh hen mạn tính, viêm cứng khớp đốt sống, hoặc bệnh Crohns.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1: Các phối tử đối kháng IL-36 (IL-36RA/IL1F5 , IL-38/ILF10) ức chế tăng dẫn truyền.

Fig.2: Các phân tích gen chip chứng minh các phối tử IL-36R được điều tiết tăng ở da mắc bệnh vảy nến (IL-36 RA, IL-36 α và IL-36 γ).

Fig.3: Khả năng biểu hiện bằng cách sử dụng các phần da của người. Parafin được cố định formalin được gắn với sự chuẩn độ kháng thể bằng cách sử dụng kháng thể 33D10.

Fig.4: Phương pháp đánh giá độ dày biểu bì của các phần da của người.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các kháng thể kháng IL-36R. Theo một khía cạnh, các kháng thể theo sáng chế dùng để chẩn đoán và điều trị, ví dụ ở người.

Sáng chế đề xuất các kháng thể mà gắn kết với IL-36R, cụ thể là IL-36R của người. Sáng chế cũng đề cập đến các kháng thể được làm tương thích với người mà gắn kết IL-36R. Theo phương án cụ thể, trình tự của ba kháng thể được làm tương thích với người này được nhận dạng dựa trên các trình tự của một số kháng thể của chuột dẫn đầu.

Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết này, các tác giả sáng chế cho rằng các kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó gắn kết với IL-36R của người và do đó giao thoa với việc gắn kết của các chất chủ vận IL-36, điều này giúp phong bế ít nhất một phần tăng dẫn truyền từ IL-36R đối với các chất trung gian gây viêm. Điều này được minh họa bởi Fig.1.

Theo một khía cạnh, các kháng thể theo sáng chế là để sử dụng trong các mô hình bệnh ở người. IL-36R cũng đã được biết đến là IL-1RL2 và IL-1Rrp2. Đã được báo cáo rằng các phối tử IL-36 chủ vận (α , β , hoặc γ) khơi mào tăng dẫn truyền bằng cách khớp nối thụ thể IL-36 mà sau đó tạo ra heterodime với protein phụ thụ thể IL-1 (IL-1RAcP). Các phối tử đối kháng IL-36 (IL-36RA/IL1F5, IL-38/ILF10) ức chế tăng dẫn truyền (xem fig.1).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R có một hoặc nhiều trong số các đặc tính dưới đây.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng gắn kết phân tử/tế bào ở mức cao. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế gắn kết với IL-36R của người ở $K_D < 0,1\text{nM}$. Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế, cụ thể là kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, gắn kết với IL-36R của người ở $K_D < 50\text{ pM}$. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế gắn kết với tế bào biểu hiện IL-36R ở $EC_{90} < 5\text{nM}$.

Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng phong bế chức năng dựa trên tế bào ở mức cao. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R

theo sáng chế phong bế tất cả ba phối tử chủ vận IL-36R (α , β , γ) ở $IC_{90} \leq 5nM$, trong dòng tế bào liên quan đến bệnh và tế bào sơ cấp.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế có khả năng gắn kết phân tử/tế bào và khả năng phong bế chức năng dựa trên tế bào được kể đến trên đây.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế là kháng thể được làm tương thích với người. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế là kháng thể đơn dòng. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế là kháng thể có chiều dài nguyên vẹn. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R theo sáng chế là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng, ví dụ kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng có chiều dài nguyên vẹn.

Kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo sáng chế nhận biết "epitop kháng nguyên IL-36R" hoặc "epitop IL-36R" nguyên vẹn. Theo sáng chế, các thuật ngữ này là để chỉ phân tử (ví dụ, peptit) hoặc mảnh của phân tử có khả năng phản ứng miễn dịch với kháng thể kháng IL-36R.

Các epitop là các protein thông thường nhất, các oligopeptit ngắn, các bất chức oligopeptit (ví dụ, các hợp chất hữu cơ mà các đặc tính gắn kết kháng thể bất chức của kháng nguyên IL-36R) hoặc các tổ hợp của nó. Kích cỡ tối thiểu của peptit hoặc polypeptit epitop đối với kháng thể được cho là khoảng từ bốn đến năm axit amin. Các peptit hoặc polypeptit chứa ví dụ ít nhất bảy axit amin hoặc ví dụ ít nhất chín axit amin hoặc ví dụ khoảng từ 15 đến 20 axit amin. Do kháng thể có thể nhận biết peptit kháng nguyên hoặc polypeptit ở dạng bậc ba của nó, các axit amin bao gồm epitop không phải kề nhau và trong một số trường hợp, thậm chí có thể không trên cùng chuỗi peptit. Các epitop có thể được xác định bằng các kỹ thuật khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực này, như tinh thể học tia X, phép đo phổ khối trao đổi hydro/Dotter (HXMS), các đột biến chỉ dẫn vị trí, các đột biến phân hình alanin và các phương pháp phân hình peptit.

Cấu trúc chung của các kháng thể hoặc globulin miễn dịch là đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phân tử này là các heterotetrame glycoprotein, thường là với khoảng 150.000 dalton, bao gồm hai chuỗi nhẹ (L) giống nhau và hai chuỗi nặng (H) giống nhau và thường để chỉ kháng thể có

chiều dài nguyên vẹn. Mỗi chuỗi nhẹ được liên kết cộng hóa trị với chuỗi nặng bởi một liên kết disulfua để tạo ra heterodime và phân tử heterotrime được tạo ra qua liên kết disulfua cộng hóa trị giữa hai chuỗi nặng giống nhau của heterodime. Mặc dù các chuỗi nhẹ và nặng được liên kết cùng với nhau bởi một liên kết disulfua, nhiều liên kết disulfua giữa hai chuỗi nặng thay đổi bởi globulin miễn dịch. Mỗi chuỗi nặng và nhẹ cũng có các cầu disulfua trong chuỗi có khoảng cách đều nhau. Mỗi chuỗi nặng có miền biến đổi đầu tận cùng amino (V_H), tiếp theo ba hoặc bốn miền cố định (C_{H1} , C_{H2} , C_{H3} , và C_{H4}), cũng như vùng khung giữa C_{H1} và C_{H2} . Mỗi chuỗi nhẹ có hai miền, miền biến đổi đầu tận cùng amino (V_L) và miền cố định đầu tận cùng carboxy (C_L). Miền V_L kết hợp không cộng hóa trị với miền V_H , trong khi miền C_L được liên kết cộng hóa trị thông thường với miền C_{H1} qua liên kết disulfua. Các gốc axit amin cụ thể được cho là tạo ra bề mặt chung giữa các miền biến đổi chuỗi nhẹ và nặng (Chothia et al., 1985, J. Mol. Biol. 186:651-663). Các miền biến đổi cũng được kể đến theo sáng chế như các vùng biến đổi.

Một số miền trong miền biến đổi khác nhau một cách rõ rệt giữa các kháng thể khác nhau nghĩa là, là "siêu biến." Các miền siêu biến này chứa các gốc mà có liên quan một cách trực tiếp đến việc gắn kết và tính đặc hiệu của mỗi kháng thể cụ thể đối với quyết định kháng nguyên đặc hiệu của nó. Khả năng siêu biến, cả trong các miền biến đổi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, được tập trung vào ba đoạn đã được biết đến như các vùng quyết định bổ thể (CDR) hoặc các vòng siêu biến (HVL). Các CDR được xác định nhờ sự so sánh trình tự trong Kabat et al., 1991, In: Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., trong khi HVL (theo sáng chế là CDR) được xác định về mặt cấu trúc theo cấu trúc ba chiều của miền biến đổi, như được mô tả bởi Chothia và Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196: 901-917. Hai phương pháp này dẫn đến các nhận dạng khác nhau không đáng kể của CDR. Như được xác định bởi Kabat, CDR-L1 được định vị ở khoảng các gốc từ 24 đến 34, CDR-L2, ở các gốc khoảng từ 50 đến 56, và CDR-L3, ở các gốc khoảng từ 89 đến 97 trong miền biến đổi chuỗi nhẹ; CDR-H1 được định vị ở các gốc khoảng từ 31 đến 35, CDR-H2 ở các gốc khoảng từ 50 đến 65, và CDR-H3 ở các gốc khoảng từ 95 đến 102 trong miền biến đổi chuỗi nặng. Các số gốc chính xác mà bao gồm CDR cụ thể sẽ thay đổi phụ thuộc vào trình tự và kích cỡ của CDR.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định theo cách thông thường mà các gốc bao gồm CDR cụ thể đưa ra trình tự axit amin của vùng biến đổi của kháng thể. Do đó, CDR1, CDR2, CDR3 của các chuỗi nặng và nhẹ tạo ra các đặc tính duy nhất và chức năng đặc hiệu đối với kháng thể đã nêu.

Ba CDR trong mỗi chuỗi nặng và nhẹ được tách biệt bằng các vùng khung (FR), mà chứa các trình tự mà có xu hướng biến đổi ít hơn. Từ các đầu cuối amino đến đầu tận cùng carboxy của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, FR và CDR được sắp xếp theo thứ tự: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, và FR4. Việc tạo cấu hình dải β ở mức độ lớn của các FR mang các CDR nằm trong mỗi trong số các chuỗi ở trạng thái gần với nhau cũng như với các CDR từ chuỗi khác. Cấu hình thu được góp phần vào vị trí gắn kết kháng nguyên (xem ấn phẩm: Kabat et al., 1991, NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669), mặc dù không phải tất cả các gốc CDR là nhất thiết liên quan một cách trực tiếp trong việc gắn kết kháng nguyên.

Các gốc FR và miền cố định Ig là không liên quan trực tiếp vào việc gắn kết kháng nguyên, nhưng góp phần vào việc gắn kết kháng nguyên và/hoặc qua trung gian chức năng tác quan kháng thể. Một số gốc FR được cho là có tác dụng đáng kể đối với việc gắn kết kháng trong ít nhất ba cách: bằng cách gắn kết không cộng hóa trị trực tiếp với epitop, bằng cách tương tác với một hoặc nhiều gốc CDR và bằng cách làm tác động đến bề mặt chung giữa các chuỗi nặng và nhẹ. Các miền cố định không có liên quan một cách trực tiếp đến việc gắn kết kháng nguyên nhưng qua trung gian các chức năng tác quan Ig khác nhau, như sự tham gia của kháng thể vào tính độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular cytotoxicity - ADCC), tính độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity - CDC) và sự thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular phagocytosis - ADCP).

Chuỗi nhẹ của các globulin miễn dịch của động vật có xương sống được gán cho một trong số hai nhóm khác biệt một cách rõ ràng, kappa (κ) và lambda (λ), dựa trên trình tự axit amin của miền cố định. Bằng cách so sánh, chuỗi nặng của globulin miễn dịch của động vật có vú được gán cho một trong số năm nhóm chính, theo trình tự của các miền cố định: IgA, IgD, IgE, IgG, và IgM. IgG và IgA còn được chia thành các nhóm phụ (lớp kháng thể), ví dụ, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, và IgA₂. Các miền cố

định chuỗi nặng mà tương ứng với các nhóm khác nhau của globulin miễn dịch lần lượt được gọi là α , δ , ϵ , γ và μ . Các cấu trúc dưới đơn vị và cấu hình ba chiều của các nhóm của các globulin miễn dịch nguyên thể là đã được biết đến.

Thuật ngữ, "kháng thể", "kháng thể kháng IL-36R", "kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người", "kháng thể kháng IL-36R epitop được làm tương thích với người" và "kháng thể kháng IL-36R epitop được làm tương thích với người biến thể" cụ thể là cũng bao gồm các kháng thể đơn dòng (bao gồm các kháng thể đơn dòng có chiều dài nguyên vẹn), các kháng thể đa dòng, các kháng thể đa đặc hiệu (ví dụ, các kháng thể đặc hiệu kép) và các mảnh kháng thể như các miền biến đổi và các phần khác của kháng thể mà thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn, ví dụ, IL-36R gắn kết. Thuật ngữ "kháng thể đơn dòng" (mAb) là để chỉ kháng thể mà đặc hiệu ở mức cao, được định hướng chống lại quyết định kháng nguyên đơn lẻ, "epitop". Do đó, từ bỏ nghĩa "đơn dòng" là để chỉ các kháng thể được hướng đến epitop giống nhau và không được tạo cấu trúc như được đòi hỏi khi sản xuất kháng thể bằng phương pháp cụ thể bất kỳ. Cần phải hiểu rằng các kháng thể đơn dòng có thể được tạo ra bằng kỹ thuật hoặc phương pháp bất kỳ đã được biết đến trong lĩnh vực này; bao gồm ví dụ, phương pháp lai (Kohler et al., 1975, Nature 256:495), hoặc phương pháp ADN tái tổ hợp đã được biết đến trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, US 4,816,567), hoặc các phương pháp tách được tạo ra về mặt tái tổ hợp đơn dòng bằng cách sử dụng thư viện kháng thể thực khuẩn, bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong ấn phẩm: Clackson et al., 1991, Nature 352: 624-628, và Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222: 581-597.

Thuật ngữ "monome" là để chỉ dạng đồng dạng của kháng thể. Ví dụ, đối với kháng thể có chiều dài nguyên vẹn, monome có nghĩa là kháng thể monome có hai chuỗi nặng giống nhau và hai chuỗi nhẹ giống nhau.

Các kháng thể khảm gồm có các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của kháng thể từ một loài (ví dụ, động vật có vú không phải người như chuột) và kháng thể các vùng bảo toàn chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các loài khác (ví dụ, người) và có thể thu được bằng cách liên kết các trình tự ADN mã hóa vùng biến đổi của kháng thể từ các loài thứ nhất (ví dụ, chuột) với các trình tự ADN đối với các vùng bảo toàn của

kháng thể từ các loài thứ hai (ví dụ con người) và biến nạp vật chủ với vector biểu hiện chứa trình tự liên kết để cho phép nó tạo ra kháng thể khảm. Theo cách khác, kháng thể khảm cũng có thể là kháng thể trong đó một hoặc nhiều vùng hoặc miền của chuỗi nặng và/hoặc nhẹ là đồng nhất, tương đồng với hoặc biến thể của trình tự tương ứng trong kháng thể đơn dòng từ nhóm globulin miễn dịch khác hoặc lớp kháng thể hoặc từ trình tự thống nhất hoặc dòng mầm. Các kháng thể khảm có thể bao gồm các mảnh của các kháng thể này, với điều kiện rằng mảnh kháng thể thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn của kháng thể gốc của nó, ví dụ gắn kết với cùng epitop (xem ví dụ, US 4,816,567; và Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 6851-6855).

Thuật ngữ "mảnh kháng thể", "mảnh kháng thể kháng IL-36R", "mảnh kháng thể kháng IL-36R epitop", "mảnh kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người", "mảnh kháng thể kháng IL-36R epitop được làm tương thích với người", "mảnh kháng thể kháng IL-36R epitop biến thể được làm tương thích với người" là để chỉ phần của kháng thể kháng IL-36R có chiều dài đầy đủ, trong đó vùng biến đổi hoặc khả năng chức năng được giữ lại, ví dụ, gắn kết IL-36R epitop đặc hiệu. Các ví dụ về các mảnh kháng thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mảnh Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv, scFv và scFv-Fc, diabody, kháng thể tuyến tính, kháng thể chuỗi đơn, minibody, diabody được tạo ra từ các mảnh kháng thể và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ các mảnh kháng thể.

Các kháng thể có chiều dài nguyên vẹn có thể được xử lý với các enzym như papain hoặc pepsin để tạo ra các mảnh kháng thể hữu ích. Sự phân giải nhờ papain được sử dụng để tạo ra hai mảnh kháng thể gắn kết kháng nguyên giống nhau được gọi là các mảnh "Fab", mỗi mảnh với vị trí gắn kết kháng nguyên đơn lẻ và mảnh "Fc" còn lại. Mảnh Fab cũng chứa miền cố định của chuỗi nhẹ và miền C_{H1} của chuỗi nặng. Xử lý bằng pepsin thu được mảnh F(ab')₂ mà có hai vị trí gắn kết kháng nguyên và vẫn có khả năng liên kết ngang kháng nguyên.

Các mảnh Fab' khác với các mảnh Fab nhờ sự có mặt của các gốc bổ sung bao gồm một hoặc nhiều xystein từ vùng bản lề kháng thể ở đầu cuối C của miền C_{H1}. Các miền kháng thể F(ab')₂ là cặp mảnh Fab' được liên kết bởi các gốc xystein trong vùng bản lề. Việc cặp đôi hóa học khác của các mảnh kháng thể cũng đã được biết đến.

Mảnh "Fv" chứa vị trí nhận biết và gắn kết kháng nguyên hoàn thiện gồm có dime của một miền biến đổi chuỗi nặng và một miền biến đổi chuỗi nhẹ theo sự kết hợp chặt chẽ không cộng hóa trị. Trong cấu hình này, ba CDR của mỗi miền biến đổi tương tác để xác định vị trí gắn kết kháng nguyên trên bề mặt của V_H - V_L dime. Nói chung, sáu CDR tạo ra tính đặc hiệu gắn kết kháng nguyên với kháng thể.

Mảnh kháng thể "Fv chuỗi đơn lẻ" hoặc "scFv" là biến thể Fv chuỗi đơn lẻ bao gồm các miền V_H và V_L của kháng thể, trong đó các miền có mặt trong chuỗi polypeptit đơn lẻ. Fv chuỗi đơn lẻ có khả năng nhận biết và gắn kết kháng nguyên. Tuy ý là, scFv polypeptit cũng có thể chứa cầu liên kết polypeptit được định vị giữa các miền V_H và V_L để tạo thuận lợi cho sự hình thành của cấu trúc ba chiều mong muốn đối với việc gắn kết kháng nguyên bởi scFv (xem, ví dụ, Pluckthun, 1994, In The Pharmacology of các kháng thể đơn dòng, Vol. 113, Rosenberg và Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315).

"Diabody" là để chỉ các mảnh kháng thể nhỏ với hai vị trí gắn kết kháng nguyên, mà các mảnh này bao gồm miền biến đổi chuỗi nặng ($V_{sub.H}$) được kết nối với miền biến đổi chuỗi nhẹ ($V_{sub.L}$) trong cùng chuỗi polypeptit ($V_{sub.H}$ - $V_{sub.L}$ hoặc $V_{sub.L}$ - $V_{sub.H}$). Các diabody được mô tả đầy đủ hơn trong ấn phẩm, ví dụ, Holliger et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448.

Các mảnh kháng thể được nhận biết khác bao gồm các mảnh mà bao gồm một cặp mảnh Fd liên tiếp (V_H - C_{H1} - V_H - C_{H1}) để tạo ra một cặp vùng gắn kết kháng nguyên. "Các kháng tuyến tính" này có thể là đặc hiệu kép hoặc đơn đặc hiệu như được mô tả trong ấn phẩm, ví dụ, Zapata et al. 1995, Protein Eng. 8(10):1057-1062.

"Kháng thể được làm tương thích với người" hoặc "mảnh kháng thể được làm tương thích với người" là loại đặc hiệu của kháng thể khảm mà bao gồm biến thể trình tự axit amin globulin miễn dịch hoặc mảnh của nó, mà có khả năng gắn kết với kháng nguyên định trước và mà, bao gồm một hoặc nhiều FR hầu như có trình tự axit amin của globulin miễn dịch của người và một hoặc nhiều CDR hầu như có trình tự axit amin của globulin miễn dịch không phải của người. Trình tự axit amin không phải của người này thường để chỉ như trình tự "nhập khẩu" thường được lấy từ miền kháng thể "nhập khẩu", cụ thể là miền biến đổi. Nói chung, kháng thể được làm tương thích với

người bao gồm ít nhất các CDR hoặc HVL của kháng thể không phải của người, được xen vào giữa các FR của miền biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của người. Sáng chế mô tả kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người của người mà chứa các CDR từ các kháng thể đơn dòng của chuột hoặc các CDR được làm tương thích với người được xen vào giữa các FR của các miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của trình tự dòng mầm của người. Sẽ được hiểu rằng một số gốc FR của chuột có thể là quan trọng đối với chức năng của các kháng thể được làm tương thích với người và do đó một số gốc miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của trình tự dòng mầm của người được biến đổi là giống như chức năng của trình tự tương ứng của chuột.

Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hầu như bao gồm tất cả ít nhất một và thường là hai, miền biến đổi (như chứa, ví dụ, trong các mảnh Fab, Fab', F(ab')₂, Fabc, và Fv) trong đó tất cả hoặc hầu như là tất cả, trong số các CDR tương ứng với các miền của globulin miễn dịch không phải của người, và cụ thể theo sáng chế, tất cả trong số các CDR là các trình tự của chuột hoặc được làm tương thích với người như được mô tả chi tiết dưới đây và tất cả hoặc hầu như tất cả, trong số các FR là các miền của trình tự thống nhất hoặc dòng mầm của globulin miễn dịch của người. Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người cũng bao gồm ít nhất một phần của vùng Fc globulin miễn dịch, thường là vùng của globulin miễn dịch của người. Thông thường, kháng thể sẽ chứa cả chuỗi nhẹ cũng như ít nhất miền biến đổi của chuỗi nặng. Kháng thể cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều trong số các vùng C_{H1}, bản lề, C_{H2}, C_{H3}, và/hoặc C_{H4} của chuỗi nặng, nếu thích hợp.

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người có thể được chọn từ nhóm bất kỳ trong số các globulin miễn dịch, bao gồm IgM, IgG, IgD, IgA và IgE, và lớp kháng thể bất kỳ, bao gồm IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ và IgA₂. Ví dụ, miền cố định có thể là miền cố định cố định bổ thể trong đó mong muốn rằng kháng thể được làm tương thích với người thể hiện hoạt tính độc tế bào và lớp kháng thể thường là IgG₁. Khi hoạt tính độc tế bào này là không mong muốn, thì miền cố định có thể thuộc lớp kháng thể khác, ví dụ, IgG₂. Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người thay thế có thể bao gồm các trình tự từ nhiều hơn một nhóm globulin miễn dịch hoặc lớp kháng thể và chọn lọc miền cố định cụ thể để làm tối ưu hóa chức năng tác

quan mong muốn là nằm trong kiến thức của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các kháng thể mà là các kháng thể IgG1 và cụ thể hơn là, là các kháng thể IgG1 trong đó có sự phá vỡ chức năng tác quan.

Các FR và CDR hoặc HVL của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người không tương ứng một cách chính xác với các trình tự gốc. Ví dụ, một hoặc nhiều gốc trong CDR, hoặc HVL nhập khẩu hoặc trình tự FR thống nhất hoặc dòng mầm có thể được thay đổi (ví dụ, đột biến) bằng cách thay thế, xen vào hoặc loại bớt sao cho gốc axit amin thu được là không giống với gốc ban đầu ở vị trí tương ứng trong trình tự gốc nhưng tuy nhiên kháng thể giữ lại chức năng của việc gắn kết với IL-36R. Thông thường, sự thay đổi này sẽ không có phạm vi rộng và sẽ là các thay đổi bảo tồn. Thông thường, ít nhất 75% gốc kháng thể được làm tương thích với người sẽ tương ứng với các gốc của các trình tự thống nhất ban đầu hoặc FR dòng mầm và CDR nhập khẩu, thông thường hơn ít nhất 90%, và thông thường nhất là lớn hơn 95%, hoặc lớn hơn 98% hoặc lớn hơn 99%.

Các gốc globulin miễn dịch mà tác động đến bề mặt chung giữa các vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ ("bề mặt chung V_L - V_H ") là các gốc mà tác động đến trạng thái gần hoặc hướng của hai chuỗi đối với nhau. Một số gốc mà có thể có liên quan đến các tương tác trong chuỗi bao gồm các gốc V_L 34, 36, 38, 44, 46, 87, 89, 91, 96, và 98 và các gốc V_H 35, 37, 39, 45, 47, 91, 93, 95, 100, và 103 (sử dụng hệ thống đánh số được nêu trong Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987)). US 6,407,213 cũng mô tả rằng các gốc như các gốc V_L 43 và 85, và các gốc V_H 43 và 60 cũng có thể có liên quan đến sự tương tác này. Trong khi các gốc này được chỉ định chỉ đối với IgG của người, chúng là các loài có khả năng liên kết ngang. Các gốc kháng thể quan trọng mà được mong đợi một cách thích hợp có liên quan đến các tương tác trong chuỗi được chọn đối với sự thay thế thành trình tự thống nhất.

Thuật ngữ "trình tự thống nhất" và "kháng thể thống nhất" là để chỉ trình tự axit amin mà bao gồm gốc axit amin xảy ra nhiều nhất ở mỗi vị trí trong tất cả các globulin miễn dịch của nhóm cụ thể bất kỳ, lớp kháng thể hoặc cấu trúc dưới đơn vị, ví dụ,

miền biến đổi globulin miễn dịch của người. Trình tự thống nhất có thể dựa trên globulin miễn dịch của các loài cụ thể hoặc của nhiều loài. Trình tự "thống nhất", cấu trúc hoặc kháng thể được hiểu là bao gồm trình tự thống nhất của người như được mô tả trong một số phương án và để chỉ trình tự axit amin mà bao gồm các gốc axit amin xuất hiện thường xuyên nhất ở mỗi vị trí trong tất cả các globulin miễn dịch của người của nhóm cụ thể bất kỳ, lớp kháng thể hoặc cấu trúc dưới đơn vị. Do đó, trình tự thống nhất chứa trình tự axit amin có ở mỗi vị trí axit amin mà có mặt trong một hoặc nhiều globulin miễn dịch đã được biết đến, nhưng có thể không sao chép một cách chính xác toàn bộ trình tự axit amin của globulin miễn dịch đơn lẻ bất kỳ. Trình tự thống nhất vùng biến đổi là không thu được từ kháng thể tạo ra tự nhiên bất kỳ hoặc globulin miễn dịch. Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., và các biến thể của nó.

Các trình tự dòng mầm của người được phát hiện tự nhiên trong quần thể người. Tổ hợp của các gen dòng mầm này tạo ra tính đa dạng kháng thể. Các trình tự kháng thể dòng mầm đối với chuỗi nhẹ của kháng thể đến từ kappa hoặc lambda v-gens và j-gen dòng mầm được bảo tồn của người. Tương tự, các trình tự chuỗi nặng đến từ v-, d- và j-gen dòng mầm (LeFranc, M-P, and LeFranc, G, "The immunoglobulin Facts Book" Academic Press, 2001).

Theo sáng chế, "biến thể", "biến thể kháng IL-36R", "biến thể kháng IL-36R được làm tương thích với người" hoặc "kháng IL-36R biến thể được làm tương thích với người" cũng đề chỉ kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người có ít nhất CDR biến đổi chuỗi nhẹ của chuột. Các biến thể bao gồm các biến thể có một hoặc nhiều thay đổi axit amin trong một hoặc cả hai miền biến đổi chuỗi nhẹ hoặc chuỗi nặng, với điều kiện rằng sự thay đổi axit amin hầu như không làm giảm việc gắn kết của kháng thể với IL-36R.

Kháng thể "được phân lập" là kháng thể mà đã được nhận dạng và tách và/hoặc thu hồi từ thành phần của môi trường tự nhiên của nó. Các thành phần gây ô nhiễm của môi trường tự nhiên của kháng thể là các vật liệu mà có thể tương tác với việc sử dụng chẩn đoán hoặc điều trị của kháng thể, và có thể là enzym, hormon hoặc các chất

tan protein hoặc không protein khác. Theo một khía cạnh, kháng thể sẽ được tinh chế đến ít nhất lớn hơn 95% sự phân lập theo trọng lượng kháng thể.

Kháng thể được phân lập bao gồm kháng thể tại chỗ trong tế bào tái tổ hợp trong đó nó được tạo ra, do ít nhất một thành phần của môi trường tự nhiên của kháng thể sẽ không có mặt. Tuy nhiên, thông thường, kháng thể được phân lập sẽ được tạo ra bằng ít nhất một bước tinh chế trong đó vật liệu tế bào tái tổ hợp được loại bỏ.

Thuật ngữ "hiệu suất kháng thể" chỉ các nhân tố mà góp phần vào việc nhận biến kháng nguyên của kháng thể hoặc hiệu quả của kháng thể *in vivo*. Các thay đổi trong trình tự axit amin của kháng thể có thể tác động đến các đặc tính kháng thể như cuộn gập và có thể tác động đến các nhân tố vật lý như tốc độ khởi đầu của kháng thể gắn kết với kháng nguyên (k_a), hằng số phân ly của kháng thể từ kháng nguyên (k_d), hằng số ái lực của kháng thể đối với kháng nguyên (K_d), hình thể của kháng thể, độ ổn định protein và chu kỳ bán thải của kháng thể.

Thuật ngữ "epitop tag" theo sáng chế chỉ kháng thể kháng IL-36R được dung hợp với "epitop tag". "Epitop tag" là polypeptit có số lượng axit amin đủ để cung cấp epitop đối với việc tạo ra kháng thể, còn được thiết kế sao cho nó không giao thoa với hoạt tính mong muốn của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người. Thông thường, epitop tag là đơn nhất một cách đầy đủ sao cho kháng thể tăng lên đối với epitop tag hầu như không phản ứng ngang với các epitop khác. Thông thường, các tag polypeptit thích hợp chứa ít nhất 6 gốc axit amin và thường chứa khoảng từ 8 đến 50 gốc axit amin, hoặc khoảng từ 9 đến 30 gốc. Các ví dụ về epitop tag và kháng thể mà gắn kết epitop bao gồm HA tag polypeptit và kháng thể 12CA5 của nó (Field et al., 1988 Mol. Cell. Biol. 8: 2159-2165; kháng thể c-myc tag và 8F9, 3C7, 6E10, G4, B7 và 9E10 của nó (Evan et al., 1985, Mol. Cell. Biol. 5(12):3610-3616; và glycoprotein của virus gây bệnh rộp da đau D (gD) tag và kháng thể của nó (Paborsky et al. 1990, Protein Engineering 3(6): 547-553). Theo một số phương án, epitop tag là "epitop gắn kết thụ thể cứu hộ". Theo sáng chế, thuật ngữ "epitop gắn kết thụ thể cứu hộ" là để chỉ epitop của vùng Fc của phân tử IgG (như IgG₁, IgG₂, IgG₃, hoặc IgG₄) mà đáp ứng đối với việc gia tăng chu kỳ bán thải huyết thanh *in vivo* của phân tử IgG.

Theo một số phương án, các kháng thể theo sáng chế có thể được tiếp hợp với

chất gây độc tế bào. Chất này là chất bất kỳ mà ức chế hoặc ngăn ngừa chức năng của tế bào và/hoặc gây ra sự phá hủy tế bào. Thuật ngữ này được cho là bao gồm các chất đồng vị phóng xạ (như I^{131} , I^{125} , Y^{90} , và Re^{186}), các chất hóa trị liệu và các độc tố như độc tố có hoạt tính về mặt enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật và các mảnh của nó. Các chất độc tế bào này có thể được cặp đôi với kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn và được sử dụng ví dụ, để điều trị người bệnh được chỉ định đối với liệu pháp điều trị bằng kháng thể.

"Chất hóa trị liệu" là hợp chất hóa học hữu ích trong điều trị bệnh ung thư. Có nhiều ví dụ về chất hóa trị liệu mà có thể được tiếp hợp với kháng thể điều trị theo sáng chế. Các ví dụ về chất hóa trị liệu này bao gồm các chất alkyl hóa như thiotepa và xyclophosphamid; alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan, và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylolomelamin; axetogenin (đặc biệt là bullatacin và bullatacinon); camptothecin (bao gồm chất tương tự topotecan tổng hợp); bryostatin; callistatin; CC-1065 (bao gồm adozelesin của nó, carzelesin, và chất tương tự tổng hợp bizelesin); cryptophycin (cụ thể là cryptophycin 1 và cryptophycin 8); dolastatin, auristatin, (bao gồm các chất tương tự monometyl-auristatin E và monometyl-auristatin F); duocarmycin (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CBI-TMI); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; nitơ mù tạt như chlorambucil, chlomaphazin, cholophosphamid, estramustin, ifosfamid, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenesterin, prednimustin; trofosfamid, mù tạt uracil; nitrosure như carmustin, chlorozotocin, fotemustin, lomustin, nimustin, ranimustin; các thuốc kháng sinh như thuốc kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, đặc biệt là calicheamicin gamaII và calicheamicin phiII, xem ví dụ ấn phẩm: Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186; dynemicin, bao gồm dynemicin A; bisphosphonat, như clodronat; esperamicin; cũng như neocarzinostatin chromophore và thuốc kháng sinh chromoprotein enediyn chromomophore có liên quan), aclacinomysin, actinomycin, authramycin, azaserin, bleomycin, cactinomycin, carabicin, caminomycin, carzinophilin, chromomycin,

dactinomycin, daunorubicin, detorubicin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin, doxorubicin (Adriamycin™) (bao gồm morpholino-doxorubicin, cyanomorpholino-doxorubicin, 2-pyrrolino-doxorubicin, và deoxydoxorubicin), epirubicin, esorubicin, idarubicin, marcellomycin, mitomycin như mitomycin C, axit mycophenolic, nogalamycin, olivomycin, peplomycin, potfiromycin, puromycin, quelamycin, rodorubicin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubicin; các chất chống chuyển hóa như methotrexat và 5-flouracil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; chất tương tự pyrimidin như ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; kháng adranal như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; các chất độn của axit folic như axit frolinic; aceglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluracil; amsacrin; bestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamin; democolcin; diaziqun; elfomithin; elliptin axetat; epothilon; etoglucid; gali nitrat; hydroxyure; lentinan; lonidamin; maytansinoit như maytansin và ansamitocin; mitoguazon, mitoxantron; mopidamol; nitracrin; pentostatin; phenamet; pirarubicin; losoxantron; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; PSK®; razoxan; rhizoxin; sizofuran; spirogerman; axit tenuazonic; triaziqun; 2,2',2"-trichlorotrietylamin; trichothecen (đặc biệt là độc tố T-2, verracurin A, roridin A và anguidin); urethan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitabronitol; mitolactol; pipobroman; gacytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxoit, ví dụ, paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) và doxetaxel (TAXOTERE®, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); chlorambucil; gemcitabin (Gemzar™); 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; platin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitoxantron; vincristin; vinorelbin Navelbine™); novantron; teniposit; edatrexat; daunomycin; aminopterin; xeloda; ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylornithin (DMFO); retinoit như axit retinoic; capecitabin; và muối dược dụng, axit hoặc các dẫn xuất của bất kỳ trong số các chất trên đây. Cũng được bao gồm trong định nghĩa này là các chất kháng hormon mà có tác dụng điều hòa hoặc ức chế tác dụng của hormon đối

với khối u như các chất điều biến kháng estrogen và thụ thể estrogen chọn lọc (SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm Nolvadex™), raloxifen, droloxifen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston và toremifen (Fareston™); các chất ức chế aromataza mà ức chế enzym aromataza, mà điều hòa sự tạo ra estrogen trong tuyến thượng thận như, ví dụ, 4(5)-imidazol, aminoglutethimide, megestrol axetat (Megace™), exemestan, formestan, fadrozol, vorozol (Rivisor™), letrozol (Femara™), và anastrozol (Arimidex™); và kháng androgen như flutamat, nilutamat, bicalutamat, leuprolit và goserelin; và muối được dùng, axit hoặc dẫn xuất của bất kỳ trong số các chất trên đây. Bất kỳ một hoặc nhiều trong số các chất này có thể được tiếp hợp với kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế để tạo ra chất điều trị hữu ích đối với việc điều trị các rối loạn khác nhau.

Các kháng thể cũng có thể được tiếp hợp với các tiền dược chất. "Tiền dược chất" là tiền chất hoặc dạng dẫn xuất của chất có hoạt tính dược mà ít độc tế bào hơn đối với tế bào khối u so với dược chất gốc và có khả năng được hoạt hóa về mặt enzym hoặc được chuyển hóa thành dạng có hoạt tính hơn. Xem, ví dụ ấn phẩm: Wilman, 1986, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy", In Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast and Stella et al., 1985, "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery, In: "Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press. Các tiền dược chất hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiền hực chất chứa phosphat, tiền dược chất chứa thiophosphat, tiền dược chất chứa sulfat, tiền dược chất chứa peptit, tiền dược chất được biến đổi axit D-amino, tiền dược chất được glycosyl hóa, tiền dược chất chứa β -lactam, tùy ý là tiền dược chất chứa phenoxyaxetamat được thể tùy ý và tiền dược chất chứa phenylaxetamat được thể tùy ý, 5-floxytosin và các tiền dược chất 5-flouridin khác mà có thể được chuyển hóa thành dược chất tự do độc tế bào có hoạt tính hơn. Các ví dụ về dược chất độc tế bào mà có thể được tạo dẫn xuất thành dạng tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất hóa trị liệu được mô tả trên đây.

Đối với các mục đích kiểm tra chẩn đoán cũng như điều trị, các kháng thể theo sáng chế cũng có thể được tiếp hợp với chất đánh dấu, chất đánh dấu đơn lẻ hoặc chất đánh dấu và chất thứ hai bổ sung (tiền dược chất, chất hóa trị liệu và tương tự). Chất

đánh dấu, như được khác biệt với các chất thứ hai khác là để chỉ chất mà là hợp chất có thể dò hoặc được phẩm và có thể được tiếp hợp một cách trực tiếp hoặc gián tiếp với kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế. Tự bản thân chất đánh dấu có thể được phát hiện (ví dụ, các chất đánh dấu đồng vị phóng xạ hoặc chất đánh dấu huỳnh quang) hoặc, trong trường hợp về chất đánh dấu enzym, có thể xúc tác sự thay đổi hóa học của hợp chất hoặc được phẩm mà có thể được dò. Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được đánh dấu có thể được tạo ra và được sử dụng trong các ứng dụng khác nhau bao gồm các chẩn đoán *in vitro* và *in vivo*.

Các kháng thể theo sáng chế có thể được bào chế như một phần của chế phẩm liposom để tác động đến sự phân phối của nó *in vivo*. "Liposom" là túi nhỏ bao gồm các loại lipid khác nhau, phospholipid và/hoặc chất hoạt động bề mặt. Các liposom là hữu ích để phân phối cho động vật có vú hợp chất hoặc chế phẩm, như kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được bộc lộ theo sáng chế, tùy ý được cặp đôi với hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất được và/hoặc chất đánh dấu. Các thành phần của liposom được sắp xếp thông thường theo cách hai lớp, tương tự với cách bố trí lipid của màng sinh học.

Một số khía cạnh theo sáng chế đề cập đến các axit nucleic được phân lập mà mã hóa một hoặc nhiều miền của kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế. Phân tử axit nucleic "được phân lập" là phân tử axit nucleic mà được nhận dạng và được tách từ ít nhất một phân tử axit nucleic nhiễm tạp mà nó được kết hợp một cách thông thường trong nguồn tự nhiên của axit nucleic của kháng thể. Phân tử axit nucleic được phân lập được khác biệt với các phân tử axit nucleic do nó tồn tại trong tế bào tự nhiên.

Theo các khía cạnh khác theo sáng chế, một hoặc nhiều miền của kháng thể được làm tương thích với người sẽ được biểu hiện về mặt tái tổ hợp. Sự biểu hiện tái tổ hợp này có thể dùng một hoặc nhiều trình tự đối chứng, nghĩa là các trình tự polynucleotit cần thiết cho sự biểu hiện của trình tự mã hóa được liên kết một cách có kiểm soát trong sinh vật chủ cụ thể. Các trình tự đối chứng thích hợp đối với việc sử dụng trong tế bào tiền nhân bao gồm, ví dụ, trình tự khởi đầu, vùng vận hành và các trình tự vị trí gắn kết ribosom. Các trình tự đối chứng của sinh vật nhân thực bao gồm, nhưng không

chỉ giới hạn ở, các trình tự khởi đầu, tín hiệu polyadenyl hóa và trình tự tăng cường. Các trình tự đối chứng này có thể được sử dụng để biểu hiện và tạo ra kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người ở tế bào vật chủ tiền nhân hoặc nhân thực.

Trình tự axit nucleic "được liên kết một cách có kiểm soát" khi nó được đặt vào mối quan hệ chức năng với trình tự axit nucleic khác. Ví dụ, tiền trình tự axit nucleic hoặc đoạn dẫn tiết được liên kết một cách có kiểm soát với axit nucleic mã hóa polypeptit nếu nó được biểu hiện như tiền protein mà tham gia vào sự bài tiết của polypeptit; trình tự khởi đầu hoặc trình tự tăng cường được liên kết một cách có kiểm soát để mã hóa trình tự nếu nó tác động đến sự sao chép của trình tự; hoặc vị trí gắn kết ribosom được liên kết một cách có kiểm soát để mã hóa trình tự nếu nó được định vị để tạo thuận lợi cho sự dịch mã. Thông thường, "được liên kết một cách có kiểm soát" có nghĩa rằng các trình tự ADN được liên kết là kề nhau và trong trường hợp đoạn dẫn đầu kích thích bài tiết, kề nhau và trong khung đọc. Tuy nhiên, các trình tự tăng cường là kề nhau một cách tùy ý. Việc liên kết được kèm theo bởi việc gắn kết ở các vị trí giới hạn thông thường. Nếu các vị trí này không tồn tại, các đoạn thích ứng oligonucleotit tổng hợp hoặc đoạn liên kết có thể được sử dụng.

Theo sáng chế, thuật ngữ "tế bào", "dòng tế bào" và "nuôi cấy tế bào" được sử dụng có thể thay thế lẫn nhau và tất cả các ký hiệu này bao gồm thể hệ con của nó. Do đó, "thể biến nạp" và "tế bào được biến nạp" bao gồm tế bào sơ cấp và nuôi cấy thu được từ đó mà không cần xét đến số lần cấy chuyển.

Thuật ngữ "động vật có vú" dùng cho mục đích điều trị chỉ động vật bất kỳ được phân loại như động vật có vú, kể cả con người, động vật thuần hóa và động vật trang trại và động vật vườn thú, động vật thể thao hoặc động vật nuôi kiếng, như chó, ngựa, mèo, bò và tương tự. Tốt hơn là, động vật có vú là con người.

"Rối loạn", theo sáng chế, là tình trạng bệnh bất kỳ mà có lợi từ việc điều trị bằng kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được mô tả theo sáng chế. Rối loạn này bao gồm các rối loạn mạn tính và cấp tính hoặc các bệnh bao gồm các tình trạng bệnh lý mà sẽ làm cho động vật có vú bị ảnh hưởng bởi rối loạn. Các ví dụ không hạn chế hoặc các rối loạn được điều trị theo sáng chế bao gồm các rối loạn viêm, hình thành mạch, tự miễn dịch và miễn dịch, các rối loạn hô hấp, bệnh ung thư,

các khối u ác tính máu, các khối u lành tính và ác tính, bệnh bạch cầu và khối u ác tính bạch huyết.

Thuật ngữ "bệnh ung thư" và "ung thư" là để chỉ hoặc mô tả tình trạng bệnh lý ở động vật có vú mà thường được đặc trưng bởi sự phát triển tế bào không được điều chỉnh. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô, ung thư bạch huyết, bệnh u phôi bào và bệnh bạch cầu.

Rối loạn kết hợp với IL-36R bao gồm các bệnh và rối loạn của hệ miễn dịch, như các rối loạn tự miễn dịch và rối loạn viêm. Các tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ứng viêm khớp dạng thấp (RA), luput ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh cứng bì, hội chứng Sjogren, đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, chứng viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh viêm loét ruột kết và bệnh Crohn), bệnh viêm phổi, bệnh hen, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), các rối loạn viêm biểu mô, chứng xơ hóa và viêm cứng khớp đốt sống.

Thuật ngữ "sự truyền trong tĩnh mạch" chỉ việc đưa chất vào tĩnh mạch của động vật hoặc người bệnh trong khoảng thời gian lớn hơn khoảng 15 phút, thường là nằm trong khoảng từ 30 đến 90 phút.

Thuật ngữ "dùng liều cao trong tĩnh mạch" hoặc "xung trong tĩnh mạch" chỉ việc dùng được chất vào tĩnh mạch của động vật hoặc con người sao cho có thể nhận được chất trong khoảng 15 phút hoặc ít hơn, thường là 5 phút hoặc ít hơn.

Thuật ngữ "dùng dưới da" là để chỉ việc đưa chất dưới da của động vật hoặc người bệnh, tốt hơn là trong hốc giữa gia và mô cơ bản, theo sự phân phối tương đối chậm, duy trì từ vật chứa được chất. Việc kẹp hoặc kéo da lên và ra xa mô cơ bản có thể tạo ra hốc.

Thuật ngữ "truyền dưới da" chỉ việc đưa được chất dưới da của động vật hoặc người bệnh, tốt hơn là trong hốc giữa da và mô cơ bản, theo sự phân phối tương đối chậm, duy trì từ vật chứa được chất trong khoảng thời gian bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 30 phút hoặc ít hơn hoặc 90 phút hoặc ít hơn. Tùy ý là, việc truyền có thể được thực hiện nhờ việc ghép dưới da của bơm phân phối được chất được ghép dưới da của động vật hoặc người bệnh, trong đó bơm phân phối lượng định trước của được

chất trong khoảng thời gian định trước, như 30 phút, 90 phút, hoặc khoảng thời gian kéo dài của chế độ điều trị.

Thuật ngữ "liều cao dưới da" chỉ việc dùng dược chất ở dưới da của động vật hoặc người bệnh, trong đó sự phân phối dược chất liều cao là ít hơn khoảng 15 phút; theo khía cạnh khác, ít hơn 5 phút, và theo khía cạnh khác nữa, ít hơn 60 giây. Vẫn theo khía cạnh khác nữa, việc dùng là trong hốc giữa gia và mô cơ bản, trong đó hốc có thể được tạo ra bằng cách cặp hoặc kéo lên và ra xa mô cơ bản.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu về mặt điều trị" chỉ lượng hoạt chất mà làm dịu hoặc cải thiện một hoặc nhiều trong số các triệu chứng của rối loạn được điều trị. Theo khía cạnh khác, lượng hữu hiệu về mặt điều trị là để chỉ nồng độ huyết thanh đích mà được thể hiện là hữu hiệu trong, ví dụ, làm chậm sự tiến triển của bệnh. Hiệu quả có thể được đo theo cách thông thường, phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị.

Thuật ngữ "điều trị" và "liệu pháp điều trị" và tương tự, như được sử dụng theo sáng chế, có nghĩa là bao gồm phép điều trị cũng như phòng bệnh hoặc các biện pháp ngăn chặn đối với bệnh hoặc rối loạn dẫn đến hiệu quả mong muốn về mặt lâm sàng bất kỳ hoặc có lợi, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở việc làm giảm hoặc làm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng, sự thoái bộ, làm chậm hoặc ngừng sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn. Do đó, ví dụ, thuật ngữ điều trị bao gồm việc dùng chất trước hoặc sau sự khởi phát của triệu chứng bệnh hoặc rối loạn, do đó ngăn ngừa hoặc loại bỏ một hoặc nhiều dấu hiệu của bệnh hoặc rối loạn. Đối với ví dụ khác, thuật ngữ này bao gồm việc dùng chất sau sự biểu thị lâm sàng của bệnh để chống lại các triệu chứng của bệnh. Hơn nữa, việc dùng chất sau khi khởi phát và sau các triệu chứng lâm sàng đã được phát triển trong đó việc dùng tác động đến các tham số lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, như mức độ thương tổn mô hoặc lượng hoặc phạm vi di căn, liệu có hay không việc điều trị này dẫn đến sự cải thiện của bệnh, bao gồm "việc điều trị" hoặc "liệu pháp điều trị" như được sử dụng theo sáng chế. Hơn nữa, miễn là được phẩm theo sáng chế riêng hoặc kết hợp với chất điều trị khác làm nhẹ hoặc cải thiện ít nhất một triệu chứng của rối loạn được điều trị như được so với rối loạn với sự không có mặt của việc sử dụng chế phẩm kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, kết quả sẽ được xét đến việc điều trị hữu hiệu rối loạn cơ bản mà không xét đến

liệu tất cả các triệu chứng của rối loạn có được làm nhẹ hay không.

Thuật ngữ "vật đi kèm gói" chỉ các hướng dẫn thường được bao gồm trong các gói thương mại của sản phẩm điều trị, mà chứa các thông tin về các chỉ định, việc sử dụng, việc dùng, chống chỉ định và/hoặc các cảnh báo liên quan đến việc sử dụng các sản phẩm điều trị này.

Các kháng thể

Theo một khía cạnh, được mô tả và bộc lộ theo sáng chế là các kháng thể kháng IL-36R, cụ thể là các kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người và được phẩm và vật phẩm sản xuất bao gồm một hoặc nhiều kháng thể kháng IL-36R, cụ thể là một hoặc nhiều kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người theo sáng chế. Cũng được mô tả là các chất gắn kết mà bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên của kháng thể kháng IL-36, cụ thể là kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Các vùng biến đổi và CDR của các kháng thể đại diện theo sáng chế được bộc lộ dưới đây:

Các trình tự kháng thể kháng IL-36R của chuột

Các vùng biến đổi và CDR của kháng thể dẫn đầu đánh dấu đại diện của chuột theo sáng chế (dẫn đầu của chuột) được thể hiện dưới đây:

Trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VK)

>33D10B12vK Protein (kháng thể 33D10)
QIVLTQSPAIMASLGERVTMTCTASSSVSSSYLHWYQKKPGSSPKLWVYSTS NLASGVPVRFSGSGSGTSSYSLTISSMEAEDAATYYCHQHHRSPVTFGSGTKLE MK (SEQ ID NO: 1)
>172C8B12 vK protein (kháng thể 172C8)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFCTCLASQTIGTWLAWYQQRPGKSPQLLIYAATSL ADGVPSRFSGSGSGTQFSFNIRSLQAEDFASYCQQVYTTPLTFGGGKLEIK (SEQ ID NO: 2)
>67E7E8 vK protein (kháng thể 67E7)

DIQMTQSPASQSASLGESVTFTCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRSTTL ADGVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAADFASYCQQLYSAPYTFGGGGTKLEIR (SEQ ID NO: 3)
>78C8D1 vK Protein (kháng thể 78C8)
DVLLTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQNIVHSNGNTYLQWYLQKPGQSPKLLIY KVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPFTFGAGT KLELK (SEQ ID NO: 4)
>81A1D1 vK Protein (kháng thể 81A1)
DIQMTQTTSSLASLGDRVTISCRASQDIYKYLNWYQQKPDGTLKLLIYYTSGL HSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISNLEPEDIATYFCQQDSKFPWTFGGDTKLEIK (SEQ ID NO: 5)
>81B4E11 vK Protein (kháng thể 81B4)
QIVLTQSPAISASLGERVTMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGSSPKLWIYRTSN LASGVPGRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCHQFHRSPFTFGAGTKLELK (SEQ ID NO: 6)
>73C5C10 vK protein (kháng thể 73C5)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKPLIYSASY RHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIISNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLELK (SEQ ID NO: 7)
>73F6F8 vK protein (kháng thể 73F6)
DIVMTQSQKFLSTSVGVRVSVTCKASQDVGTNVLWYQQKIGQSPKALIYSAS YRHSGVPDRFTGSGSGTDFTLIITNVQSEDLAEYFCQQYSRYPLTFGPGTKLEL K (SEQ ID NO: 8)
>76E10E8 vK protein (kháng thể 76E10)
DIVMTQSQKFMSATVGGRVNITCKASQNVGRAVAWYQQKPGQSPKLLTHSA SNRYTGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNMQSEDLADYFCQQYSSYPLTFGAGTKL DLK (SEQ ID NO: 9)
>89A12B8 vK protein (kháng thể 89A12)
DIQMTQSPASQSASLGESVTFSCLASQTIGTWLGWYQQKPGKSPQLLIYRATSL ADGVPSRFSGSGSGTNFSFKISSLQAEDLASYYCQQLYSGPYTFGGGGTKLEIR (SEQ ID NO: 10)

Trình tự axit amin của vùng biến đổi chuỗi nặng (VH)

>33D10B12vH Protein (kháng thể 33D10)
QVQLQQSGTELLKPGASVKLSCKASGNTVTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEILPSTGRNTNYNENFKGKAMLTVDKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYCTIVYFGNPWFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 11)
>172C8B12 vH protein (kháng thể 172C8)
EVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKASGYTFTDNYMNWVRQSHGKSLEWIGRVNPSNGDTKYNQNFKGKATLTVDKSLSTAYMQLNGLTSEDSAVYYCGRTKNFYSSYSYDDAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 12)
>67E7E8 vH protein (kháng thể 67E7)
EVQLQQSGAEFVRPGASVKFSCITASGFNIKDDYIHWVRQRPEQGLEWVGRIDPANGNTKYAPKFQDKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYCAKSFPNNYYSYDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 13)
>78C8D1 vH Protein (kháng thể 78C8)
QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTKFGVHWIRQTPGKGLEWLGVIIWAGGPTNYNSALMSRLTISKDISQSQVFLRIDSLQTDDTAMYYCAKQIYYSTLVDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 14)
>81A1D1 vH Protein (kháng thể 81A1)
QVQLKESGPGLVAPSQSLFITCTVSGFSLSSYEINWVRQVPGKGLEWLGVIIWTGITTNYSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYCARGTGTGFYYAMDYWGQGTSTVTVSS (SEQ ID NO: 15)
>81B4E11 vH Protein (kháng thể 81B4)
QVQLQQPGADFVRPGASMRSLCKASGYSTSSWIHWVKQRPGQGLEWIGEINPGNVRTNYNENFRNKATLTVDKSSTTAYMQLRSLTSADSAVYYCTVVFYGEPYFPYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 16)
>73C5C10 vH Protein (kháng thể 73C5)
QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGLEWLGVIIWSDGSTDFNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQIDDTAIYYCARKGGYSGSWFA YWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 17)
>73F6F8 vH protein (kháng thể 73F6)

QVQLKESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYAVHWVRQFPKGKLEWLGV IWS DGSTDYNAPFKSRLSINKDNSKSQVFFKMNSLQTDDTAIYYCARKGGYSGSW FAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 18)
>76E10E8 vH protein (kháng thể 76E10)
QVQLKESGPVLVAPSQSL SITCTVSGFSLTNYGVHWVRQPPGKLEWLGV IWP VGSTNYSALMSRLSIHKDNSKSQVFLRMNSLQTDDTAIYYCAKMDWDDFFD YWGQGTTTLTVSS(SEQ ID NO: 19)
>89A12B8 vH Protein (kháng thể 89A12)
EVQLQQSGAELVRPGASVRLSCTASGFNIKDDYIHWVRQRPKQGLEWLGRIDP ANGNTKYDPRFQDKATITADTSSNTAYLHLSSLTSED TAVYYCAKSFPDNYYS YDDAFAYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO: 20)

Trình tự axit amin của CDR-1 chuỗi nhẹ (L-CDR1)

>33D10G1 L-CDR1

TASSSVSSSYLH (SEQ ID NO: 21)

>172C8B12 L-CDR1

LASQTIGTWLA (SEQ ID NO: 22)

>67E7E8 L-CDR1

LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 23)

>78C8D1 L-CDR1

RSSQNIVHSNGNTYLQ (SEQ ID NO: 24)

>81A1D1 L-CDR1

RASQDIYKYLN (SEQ ID NO: 25)

>81B4E11 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>73C5C10 L-CDR1

KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>73F6F8 L-CDR1

KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)

>76E10E8 L-CDR1

KASQNVGRAVA (SEQ ID NO: 28)

>89A12B8 L-CDR1

LASQTIGTWLG (SEQ ID NO: 29)

Trình tự axit amin của CDR-2 chuỗi nhẹ (L-CDR2)

>33D10B12 L-CDR2

STSNLAS (SEQ ID NO: 30)

>172C8B12 L-CDR2

AATSLAD (SEQ ID NO: 31)

>67E7E8 L-CDR2

RSTTLAD (SEQ ID NO: 32)

>78C8D1 L-CDR2

KVSNRFS (SEQ ID NO: 33)

>81A1D1 L-CDR2

YTSGLHS (SEQ ID NO: 34)

>81B4E11 L-CDR2

RTSNLAS (SEQ ID NO: 35)

>73C5C10 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>73F6F8 L-CDR2

SASYRHS (SEQ ID NO: 36)

>76E10E8 L-CDR2

SASNRYT (SEQ ID NO: 37)

>89A12B8 L-CDR2

RATSLAD (SEQ ID NO: 38)

Trình tự axit amin của CDR-3 chuỗi nhẹ (L-CDR3)

>33D10B12 L-CDR3

HQHHRSPVT (SEQ ID NO: 39)

>172C8B12 L-CDR3

QQVYTTPLT (SEQ ID NO: 40)

>67E7E8 L-CDR3

QQLYSAPYT (SEQ ID NO: 41)

>78C8D1 L-CDR3

FQGSHVPFT (SEQ ID NO: 42)

>81A1D1 L-CDR3

QQDSKFPWT (SEQ ID NO: 43)
 >81B4E11 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >73C5C10 L-CDR3
 QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)
 >73F6F8 L-CDR3
 QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)
 >76E10E8 L-CDR3
 QQYSSYPLT (SEQ ID NO: 46)
 >89A12B8 L-CDR3
 QQLYSGPYT (SEQ ID NO: 47)

Trình tự axit amin của CDR-1 chuỗi nặng (H-CDR1)

>33D10B12 H-CDR1
 GNTVTSYWMH (SEQ ID NO: 48)
 >172C8B12 H-CDR1
 GYTFTDNYMN (SEQ ID NO: 49)
 >67E7E8 H-CDR1
 GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 50)
 >78C8D1 H-CDR1
 GFSLTKFGVH (SEQ ID NO: 51)
 >81A1D1 H-CDR1
 GFSLSSYEIN (SEQ ID NO: 52)
 >81B4E11 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >73C5C10 H-CDR1
 GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)
 >73F6F8 H-CDR1
 GFSLTNYAVH (SEQ ID NO: 54)
 >76E10E8 H-CDR1
 GFSLTNYGVH (SEQ ID NO: 55)
 >89A12B8 H-CDR1
 GFNIKDDYIH (SEQ ID NO: 56)

Trình tự axit amin của CDR-2 chuỗi nặng (H-CDR2)

>33D10B12 H-CDR2

EILPSTGRNTNYNENFKG (SEQ ID NO: 57)

>172C8B12 H-CDR2

RVNPSNGDTKYNQNFKG (SEQ ID NO: 58)

>67E7E8 H-CDR2

RIDPANGNTKYAPKFQD (SEQ ID NO: 59)

>78C8D1 H-CDR2

VIWAGGPTNYNSALMS (SEQ ID NO: 60)

>81A1D1 H-CDR2

VIWTGITTNYSALIS (SEQ ID NO: 61)

>81B4E11 H-CDR2

EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)

>73C5C10 H-CDR2

VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73F6F8 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>76E10E8 H-CDR2

VIWPVGSTNYNSALMS (SEQ ID NO: 65)

>89A12B8 H-CDR2

RIDPANGNTKYDPRFQD (SEQ ID NO: 66)

Trình tự axit amin của CDR-3 chuỗi nặng (H-CDR3)

>33D10B12 H-CDR3

VYFGNPWFAY (SEQ ID NO: 67)

>172C8B12 H-CDR3

TKNFYSSYSYDDAMDY (SEQ ID NO: 68)

>67E7E8 H-CDR3

SFPNNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 69)

>78C8D1 H-CDR3

QIYYSTLVDY (SEQ ID NO: 70)

>81A1D1 H-CDR3

GTGTGFYYAMDY (SEQ ID NO: 71)

>81B4E11 H-CDR3

VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)

>73C5C10 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>73F6F8 H-CDR3

KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

>76E10E8 H-CDR3

MDWDDFFDY (SEQ ID NO: 74)

>89A12B8 H-CDR3

SFPDNYYSYDDAFAY (SEQ ID NO: 75)

Trình tự CDR kháng IL-36R của chuột

Bản tổng kết các trình tự CDR của kháng thể của chuột dẫn đầu được nêu dưới đây:

Kháng thể	Trình tự H-CDR	Trình tự L-CDR
33D10	GNTVTSYWMH (H-CDR1) SEQ ID No: 48 EILPSTGRITNYNENFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 57 VYFGNPWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 67	TASSSVSSSYLH (L-CDR1) SEQ ID No: 21 STSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 30 HQHHRSPVT (L-CDR3) SEQ ID No: 39
172C8	GYTFTDNYMN (H-CDR1) SEQ ID No: 49 RVNPSNGDTKYNQNFKG (H-CDR2) SEQ ID No: 58 TKNFYSSYSYDDAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 68	LASQTIGTWLA (L-CDR1) SEQ ID No: 22 AATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 31 QQVYTTPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 40
67E7	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 50 RIDPANGNTKYAPKFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 59 SFPNNYYSYDDAFAY (H-	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 23 RSTTLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 32 QQLYSAPYT (L-CDR3) SEQ ID

	CDR3) SEQ ID No: 69	No: 41
78C8	GFSLTKFGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 51 VIWAGGPTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 60 QIYYSTLVDY (H-CDR3) SEQ ID No: 70	RSSQNIVHSNGNTYLQ (L-CDR1) SEQ ID No: 24 KVSNRFS (L-CDR2) SEQ ID No: 33 FQGSHVPFT (L-CDR3) SEQ ID No: 42
81A1	GFSLSSYEIN (H-CDR1) SEQ ID No: 52 VIWTGITTNYNSALIS (H-CDR2) SEQ ID No: 61 GTGTGFYYAMDY (H-CDR3) SEQ ID No: 71	RASQDIYKYLN (L-CDR1) SEQ ID No: 25 YTSGLHS (L-CDR2) SEQ ID No: 34 QQDSKFPWT (L-CDR3) SEQ ID No: 43
81B4	GYSFTSSWIH (H-CDR1) SEQ ID No: 53 EINPGNVRTNYNENF (H-CDR2) SEQ ID No: 62 VFYGEPLYFPY (H-CDR3) SEQ ID No: 72	TASSSVSSSYFH (L-CDR1) SEQ ID No: 26 RTSNLAS (L-CDR2) SEQ ID No: 35 HQFHRSPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 44
73C5	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDFNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 63 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No: 27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45
73F6	GFSLTNYAVH (H-CDR1) SEQ ID No: 54 VIWSDGSTDYNAPFKS (H-CDR2) SEQ ID No: 64 KGGYSGSWFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 73	KASQDVGTNVL (L-CDR1) SEQ ID No: 27 SASYRHS (L-CDR2) SEQ ID No: 36 QQYSRYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 45

76E10	GFSLTNYGVH (H-CDR1) SEQ ID No: 55	KASQNVGRAVA (L-CDR1) SEQ ID No: 28
	VIWPVGSTNYNSALMS (H-CDR2) SEQ ID No: 65	SASNRYT (L-CDR2) SEQ ID No: 37
	MDWDDFFDY (H-CDR3) SEQ ID No: 74	QQYSSYPLT (L-CDR3) SEQ ID No: 46
89A12	GFNIKDDYIH (H-CDR1) SEQ ID No: 56	LASQTIGTWLG (L-CDR1) SEQ ID No: 29
	RIDPANGNTKYDPRFQD (H-CDR2) SEQ ID No: 66	RATSLAD (L-CDR2) SEQ ID No: 38
	SFPDNYYSYDDAFAY (H-CDR3) SEQ ID No: 75	QQLYSGPYT (L-CDR3) SEQ ID No: 47

Trình tự kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người

Các trình tự khung của người được chọn đối với các dẫn đầu của chuột dựa trên tính tương đồng khung, cấu trúc CDR, các gốc tiêu chuẩn được bảo tồn, các gốc đóng gói bề mặt chung được bảo tồn và các tham số khác để tạo ra các vùng biến đổi được làm tương thích với người (xem Ví dụ 5).

Các vùng biến đổi được làm tương thích với người đại diện thu được từ các kháng thể 81B4 và 73C5 được thể hiện dưới đây.

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ (VK)

>81B4vK32_3 vK protein
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTST LASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPITFGQGTEIK (SEQ ID NO: 76)
>81B4vK32_105 vK protein
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSIL ASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPITFGQGTEIK (SEQ ID NO: 77)
>81B4vK32_116 vK protein

EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR
 LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 78)

>81B4vK32_127 vK protein

EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSR
 LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 79)

>81B4vK32_138 vK protein

QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR
 LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPITFGAGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 80)

>81B4vK32_140 vK protein

QIVLTQSPGTLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQ
 LASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 81)

>81B4vK32_141 vK protein

QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSK
 LASGVPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 82)

>81B4vK32_147 vK protein

EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSH
 LASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 83)

>73C5vK39_2 vK protein

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASY
 RHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAEYFCQQYSRYPLITFGQGTEKLEIK
 (SEQ ID NO: 84)

>73C5vK39_7 vK protein

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASY
RHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 85)

>73C5vK39_15 vK protein

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASY
RHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDAEYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIK
(SEQ ID NO: 86)

Trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng (VH)

>81B4vH33_49 vH Protein

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEIN
PGNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 87)

>81B4vH33_85T vH Protein

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPGQGLEWIGEIN
PGNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 88)

>81B4vH33_90 vH Protein

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEI
NPGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 89)

>81B4vH33_93 vH Protein

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEI
NPGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 90)

>81B4vH50_22 vH Protein

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPGQGLEWMGEI
LPGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 91)

>81B4vH50_30 vH Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEIN PGAVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCTVVFYGEF YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 92)
>81B4vH51_13 vH Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEIN PGLVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)
>81B4vH51_15 vH Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEIN PGAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 94)
>81B4vH52_83 vH Protein
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEIN PGSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF YFPYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 95)

>73C5vH46_4 vH Protein
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSKQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 96)
>73C5vH46_19 vH Protein
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 97)
>73C5vH46_40 vH Protein
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSKQVSLKMNSVTVDADTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 98)

>73C5vH47_65 vH Protein
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWS DGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDDTAVYYCARKGGYSGSW FAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 99)
>73C5vH47_77 vH Protein
QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPKGKLEWIGVIWS DGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 100)
>73C5vH58_91 vH Protein
QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWF AYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 101)

Các trình tự CDR từ các vùng biến đổi được làm tương thích với người thu được từ các kháng thể 81B4 và 73C5 được thể hiện trên đây như được mô tả dưới đây.

Trình tự axit amin L-CDR1

>81B4vK32_3 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_105 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_116 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_127 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_138 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_140 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_141 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)

>81B4vK32_147 L-CDR1

TASSSVSSSYFH (SEQ ID NO: 26)
 >73C5vK39_2 L-CDR1
 KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)
 >73C5vK39_7 L-CDR1
 KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)
 >73C5vK39_15 L-CDR1
 KASQDVGTNVL (SEQ ID NO: 27)
 Trình tự axit amin L-CDR2
 >81B4vK32_3 L-CDR2 (SEQ ID 102)
 RTSTLAS
 >81B4vK32_105 L-CDR2 (SEQ ID 103)
 RTSILAS
 >81B4vK32_116 L-CDR2 (SEQ ID 104)
 RTSRLAS
 >81B4vK32_127 L-CDR2 (SEQ ID 104)
 RTSRLAS
 >81B4vK32_138 L-CDR2 (SEQ ID 104)
 RTSRLAS
 >81B4vK32_140 L-CDR2 (SEQ ID 105)
 RTSQLAS
 >81B4vK32_141 L-CDR2 (SEQ ID 106)
 RTSKLAS
 >81B4vK32_147 L-CDR2 (SEQ ID 140)
 RTSHLAS
 >73C5vK39_2 L-CDR2
 SASYRHS (SEQ ID NO: 36)
 >73C5vK39_7 L-CDR2
 SASYRHS (SEQ ID NO: 36)
 >73C5vK39_15 L-CDR2
 SASYRHS (SEQ ID NO: 36)
 Trình tự axit amin L-CDR3
 >81B4vK32_3 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)

>81B4vK32_105 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_116 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_127 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_138 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_140 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_141 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >81B4vK32_147 L-CDR3
 HQFHRSPLT (SEQ ID NO: 44)
 >73C5vK39_2 L-CDR3
 QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)
 >73C5vK39_7 L-CDR3
 QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)
 >73C5vK39_15 L-CDR3
 QQYSRYPLT (SEQ ID NO: 45)
 Trình tự axit amin H-CDR1
 >81B4vH33_49 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH33_85T H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH33_90 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH33_93 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH50_22 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH50_30 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)

>81B4vH51_13 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH51_15 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >81B4vH52_83 H-CDR1
 GYSFTSSWIH (SEQ ID NO: 53)
 >73C5vH46_4 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)
 >73C5vH46_19 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)
 >73C5vH46_40 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)
 >73C5vH47_65 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)
 >73C5vH47_77 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)
 >73C5vH58_91 H-CDR1
 GFSLTDYAVH (SEQ ID NO: 107)

Trình tự axit amin H-CDR2

>81B4vH33_49 H-CDR2
 EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)
 >81B4vH33_85T H-CDR2
 EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)
 >81B4vH33_90 H-CDR2
 EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)
 >81B4vH33_93 H-CDR2
 EINPGNVRTNYNENF (SEQ ID NO: 62)
 >81B4vH50_22 H-CDR2
 EILPGVVRTNYNENF (SEQ ID NO: 108)
 >81B4vH50_30 H-CDR2
 EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)
 >81B4vH51_13 H-CDR2

EINPGLVRTNYNENF (SEQ ID NO: 110)

>81B4vH51_15 H-CDR2

EINPGAVRTNYNENF (SEQ ID NO: 109)

>81B4vH52_83 H-CDR2

EINPGSVRTNYNENF (SEQ ID NO: 111)

>73C5vH46_4 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46_19 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH46_40 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47_65 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

>73C5vH47_77 H-CDR2

VIWSDGSTDFNAPFKS (SEQ ID NO: 63)

>73C5vH58_91 H-CDR2

VIWSDGSTDYNAPFKS (SEQ ID NO: 64)

Trình tự axit amin H-CDR3

>81B4vH33_49 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_85T H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_90 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH33_93 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_22 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH50_30 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_13 H-CDR3

VFYGEPYFPY (SEQ ID NO: 72)

>81B4vH51_15 H-CDR3

VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >81B4vH52_83 H-CDR3
 VFYGEPLYFPY (SEQ ID NO: 72)
 >73C5vH46_4 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)
 >73C5vH46_19 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)
 >73C5vH46_40 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)
 >73C5vH47_65 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)
 >73C5vH47_77 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)
 >73C5vH58_91 H-CDR3
 KGGYSGSWFAY (SEQ ID NO: 73)

Theo một khía cạnh, vùng biến đổi theo sáng chế được liên kết với vùng bảo toàn. Ví dụ, vùng biến đổi theo sáng chế được liên kết với vùng bảo toàn được thể hiện dưới đây để tạo ra chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể.

Vùng bảo toàn chuỗi nặng được liên kết xuôi dòng của vùng nặng biến đổi được làm tương thích với người:
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 112)
Vùng bảo toàn chuỗi nhẹ được liên kết xuôi dòng của vùng nhẹ biến đổi được làm tương thích với người:
RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 113)

Các trình tự chuỗi nhẹ và chuỗi nặng đại diện theo sáng chế được thể hiện dưới đây (vùng biến đổi được làm tương thích với người thu được từ các kháng thể 81B4 và

73C5 được liên kết với vùng bảo toàn).

Trình tự axit amin chuỗi nhẹ

>81B4vK32_3 Chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTST LASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 114)
>81B4vK32_105 Chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSIL ASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGGTKLEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 115)
>81B4vK32_116 Chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR LASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 116)
>81B4vK32_127 Chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSR LASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCHQFHRSPLTFGQGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 117)
>81B4vK32_138 Chuỗi nhẹ
QIVLTQSPGTLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLWIYRTSR LASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGAGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 118)

>81B4vK32_140 Chuỗi nhẹ
QIVLTQSPGTLSSLSPGERVTMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSQ LASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 119)
>81B4vK32_141 Chuỗi nhẹ
QIVLTQSPGTLSSLSPGERATMTCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSK LASGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFATYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)
>81B4vK32_147 Chuỗi nhẹ
EIVLTQSPGTLSSLSPGERATMSCTASSSVSSSYFHWYQQKPGQAPRLLIYRTSH LASGIPGRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDAAVYYCHQFHRSPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 121)

>73C5vK39_2 Chuỗi nhẹ
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASY RHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAEYFCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)
>73C5vK39_7 Chuỗi nhẹ
EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTNVLWYQQKPGQAPRPLIYSASY RHSGIPDRFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAVYYCQQYSRYPLTFGQGTKLEIKR TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 123)
>73C5vK39_15 Chuỗi nhẹ

EIVMTQSPATLSVSPGVRATLSCKASQDVGTVNLWYQQKPGQAPRPLIYSASY
RHSGIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDAEYCYCQYSRYPLTFGQGTKLEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
(SEQ ID NO: 124)

Trình tự axit amin chuỗi nặng

>81B4vH33_49 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEIN
PGNVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF
YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)

>81B4vH33_85T Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPQGLEWIGEIN
PGNVRTNYNENFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCTVVFYGEF
YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)

>81B4vH33_90 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVKQAPGQGLEWMGEI
NPGNVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCTVVFYGE
PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

>81B4vH33_93 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEI
 NPGNVRTNYNENFRNRATLTRDTSISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
 PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
 NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 128)

>81B4vH50_22 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPQGQGLEWMGEI
 LPGVVRTNYNENFRNKVTMTVDTISISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
 PYFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
 TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
 NTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
 VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 129)

>81B4vH50_30 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQRPQGQGLEWIGEIN
 PGAVRTNYNENFRNRVTMTVDTISISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCTVVFYGE
 YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
 WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
 TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 130)

>81B4vH51_13 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQAPQGQGLEWIGEIN
 PGLVRTNYNENFRNKVTMTVDTISISTAYMELSRRLRSDDTAVYYCAVVFYGE
 YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
 VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
 TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
 VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD

WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 131)

>81B4vH51_15 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEIN
PGAVRTNYNENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF
YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 132)

>81B4vH52_83 Chuỗi nặng

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTSSWIHWVRQAPGQGLEWIGEIN
PGSVRTNYNENFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAVYYCAVVFYGEF
YFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN
TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 133)

>73C5vH46_4 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD
GSTDYNAPFKSRVTINKDTSKSQVSFKMSSVQAADTAVYYCARKGGYSGSWF
AYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

>73C5vH46_19 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD

GSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSLKMNSLTDDTAVYYCARKGGYSGSWF
 AYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
 VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 135)

>73C5vH46_40 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD
 GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSLKMNSVTVADTAVYYCARKGGYSGSWF
 AYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
 VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 136)

>73C5vH47_65 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWVRQPPGKGLEWIGVIWS
 DGSTDYNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTVDVTAVYYCARKGGYSGSW
 FAYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNT
 KVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
 VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW
 LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
 CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
 QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 137)

>73C5vH47_77 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTDYAVHWIRQFPGKGLEWIGVIWS
 DGSTDFNAPFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTDDTAVYYCARKGGYSGSWF
 AYWGQGTTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
 VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 138)

>73C5vH58_91 Chuỗi nặng

QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTDYAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSD
 GSTDYNAPFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDTAVYYCARKGGYSGSWF
 AYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS
 WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
 VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVIV
 DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
 NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
 LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 139)

Các CDR được liệt kê trên đây là được xác định bằng cách sử dụng hệ thống đánh số Chothia (Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948).

Theo một khía cạnh, kháng thể theo sáng chế bao gồm 3 chuỗi nhẹ CDR và 3 chuỗi nặng CDR, ví dụ như được nêu trên đây.

Theo một khía cạnh, kháng thể theo sáng chế bao gồm chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng như được nêu trên đây. Theo một khía cạnh, vùng biến đổi chuỗi nhẹ của sáng chế được dung hợp với vùng bảo toàn chuỗi nhẹ, ví dụ vùng bảo toàn kappa hoặc lambda. Theo một khía cạnh, vùng biến đổi chuỗi nặng theo sáng chế được dung hợp với vùng bảo toàn chuỗi nặng, ví dụ IgA, IgD, IgE, IgG hoặc IgM, cụ thể là, IgG₁, IgG₂, IgG₃ hoặc IgG₄.

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125 (kháng thể B1).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 (kháng thể B2).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127 (kháng thể B3).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125 (kháng thể B4).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự

axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126 (kháng thể B5).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127 (kháng thể B6).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138 (kháng thể C3).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 139 (kháng thể C2).

Sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 124; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138 (kháng thể C1)

Các kháng thể đại diện theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

Bảng A

Kháng thể	Trình tự chuỗi nhẹ	Trình tự chuỗi nặng
B1	EIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMSCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPD RFGSGSGTDFLTIS RLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQD SKDSTYLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTF SWIHWVRQAPGQGLEWIGEINPGNVRTNYNE NFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTAV YYCAVVFYGEPIYPYWGQGTLLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)

B2	EIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMSCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPD RFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTFS SWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINPGNVRTNYNE NFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAV YYCTVVFYGEPIYFPYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B3	EIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMSCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLLIYRTSILASGVPD RFSGSGSGTDFTLTIS RLEPEDFATYYCHQF HRSPLTFGQGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQD SKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRG EC (SEQ ID NO: 115)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTFS SWIHWVKQAPQGQGLEWMGEINPGNVRTNYN ENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLSDDTA VYYCTVVFYGEPIYFPYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)
B4	QIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMTCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVP DRFSGSGSGTDFTLT SRLEPEDAATYYCHQ FHRSPFTFGAGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNN NFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQ	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTFS SWIHWVRQAPQGQGLEWIGEINPGNVRTNYNE NFRNKATMTVDTSISTAYMELSRLSDDTAV YYCAVVVFYGEPIYFPYWGQGTLVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP

	DSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFN R GEC (SEQ ID NO: 118)	REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 125)
B5	QIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMTCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVP DRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDAATYYCHQ FHRSPFTFGAGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFN R GEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS SWIHWVRQRPQGQGLEWIGEINPGNVRTNYNE NFRNRVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCTVVFYGEPIYFPYWGQGTLLTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 126)
B6	QIVLTQSPGTLSSLSPG ERATMTCTASSSVSS SYFHWYQQKPGQAP RLWIYRTSRLASGVP DRFSGSGSGTDFTLTI SRLEPEDAATYYCHQ FHRSPFTFGAGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQ DSKDSTYSLSSTLTLS KADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFN R GEC (SEQ ID NO: 118)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTS SWIHWVKQAPGQGLEWMGEINPGNVRTNYN ENFRNKVTMTVDTSISTAYMELSRLRSDDTA VYYCTVVFYGEPIYFPYWGQGTLLTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 127)

Bảng B

Kháng thể	Trình tự chuỗi nhẹ	Trình tự chuỗi nặng
<u>C1</u>	EIVMTQSPATLSVSPG VRATLSCKASQDVGT NVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPARFS GSGSGTEFTLTISLQS EDFAEYYCQQYSRYPL TFGQGKLEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAK VQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 124)	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTD YAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSDGSTDFN APFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTA VYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 138)
<u>C2</u>	EIVMTQSPATLSVSPG VRATLSCKASQDVGT NVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPDRFS GSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYSRYP LTFGQGKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	QVQLQESGPGLVKPSETLSITCTVSGFSLTD YAVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYN APFKSRVTISKDNSKSQVSFKMSSVTADDT AVYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 139)
<u>C3</u>	EIVMTQSPATLSVSPG VRATLSCKASQDVGT NVLWYQQKPGQAPRP LIYSASYRHSGIPDRFS GSGSGTEFTLTISLQS EDFAVYYCQQYSRYP	QVQLQESGPGLVAPSETLSLTCTVSGFSLTD YAVHWIRQFPKGLEWIGVIWSDGSTDFN APFKSRVTISKDTSKNQVSFKLSSVTTDDTA VYYCARKGGYSGSWFAYWGQGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS

LTFGQGTKLEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 123)	GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHNKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO: 138)
---	--

Các kháng thể theo sáng chế là hữu ích trong các phương pháp điều trị các bệnh hoặc rối loạn khác nhau, ví dụ các bệnh miễn dịch, viêm, tự miễn dịch và các bệnh hô hấp ở con người. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế là hữu ích trong các phương pháp để điều trị bệnh vẩy nến, chứng viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột hoặc chứng viêm khớp vẩy nến. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế là hữu ích trong các phương pháp điều trị rối loạn nghẽn phổi mạn tính (COPD) hoặc bệnh hen. Ví dụ, các kháng thể theo sáng chế là hữu ích trong các phương pháp điều trị bệnh cứng bì, bệnh mụn mủ gan bàn tay chân, bệnh vẩy nến gây mụn mủ chung, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm thận luput, bệnh cứng bì, viêm cứng khớp đốt sống, sự thiếu hụt ở bệnh tự miễn dịch đối kháng thụ thể IL-36 (DITRA), sự thiếu hụt ở bệnh tự miễn dịch đối kháng thụ thể IL-1 (DIRA) hoặc hội chứng tuần hoàn kết hợp cryopyrin (CAPS).

Theo một số khía cạnh, kháng thể được làm tương thích với người thể hiện hoạt tính phong bế, trong đó nó làm giảm việc gắn kết của phối tử IL-36 với thụ thể IL-36 ít nhất 45%, ít nhất 50%, ít nhất 55%, ít nhất 60%, ít nhất 65%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 90%, hoặc ít nhất 95%. Khả năng của kháng thể phong bế việc gắn kết của phối tử IL-36 với thụ thể IL-36 có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh đã được biết đến trong lĩnh vực này. Do đó, hoạt tính phong bế của kháng thể có thể được đo bằng cách đánh giá tác dụng sinh học của IL-36, như việc tạo ra IL-8, IL-6, và GM-CSF để xác định nếu việc dẫn truyền qua trung gian bởi thụ thể IL-36 được ức chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người có các đặc tính sinh lý học ưu tiên. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người theo sáng chế là có mặt ít nhất 90%

dạng monome, hoặc ít nhất 92% dạng monome, hoặc ít nhất 95% dạng monome trong chất đậm. Theo khía cạnh khác, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người theo sáng chế remains ít nhất 90% dạng monome, hoặc ít nhất 92% dạng monome, hoặc ít nhất 95% dạng monome trong chất đậm trong một tháng hoặc trong bốn tháng.

Theo một khía cạnh, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế là Kháng thể B1, Kháng thể B2, Kháng thể B3, Kháng thể B4, Kháng thể B5, Kháng thể B6, Kháng thể C1, Kháng thể C2, hoặc Kháng thể C3. Do đó, theo một phương án, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:125 (kháng thể B1). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:126 (kháng thể B2). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:127 (kháng thể B3). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:125 (kháng thể B4). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:126 (kháng thể B5). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:127 (kháng thể B6). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:124 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:138 (kháng thể C1). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:123 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:139 (kháng thể C2). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế bao gồm trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:123 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:138 (kháng thể C3).

Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế

gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:125 (kháng thể B1). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:126 (kháng thể B2). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:115 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:127 (kháng thể B3). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:125 (kháng thể B4). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:126 (kháng thể B5). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:118 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:127 (kháng thể B6). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:124 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:138 (kháng thể C1). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:123 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:139 (kháng thể C2). Theo phương án khác, kháng thể được làm tương thích với người theo sáng chế gồm có trình tự chuỗi nhẹ nêu trong SEQ ID NO:123 và trình tự chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO:138 (kháng thể C3).

Theo một số phương án, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, bao gồm mảnh gắn kết kháng nguyên của nó, như vùng biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ, bao gồm trình tự axit amin của các gốc thu được từ Kháng thể B1, Kháng thể B2, Kháng thể B3, Kháng thể B4, Kháng thể B5, Kháng thể B6, Kháng thể C1, Kháng thể C2, hoặc Kháng thể C3.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó mà gắn kết một cách cạnh tranh với IL-36R của người với kháng thể theo sáng chế, ví dụ Kháng thể B1, Kháng thể B2, Kháng thể B3, Kháng thể B4, Kháng thể B5, Kháng thể B6, Kháng thể C1, Kháng thể C2 hoặc Kháng thể C3 được mô tả theo sáng chế. Khả năng của kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên

gắn kết một cách cạnh tranh với IL-36R có thể được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết cạnh tranh đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người tùy ý bao gồm các thay thế axit amn đặc hiệu trong các vùng khung thống nhất và dòng mầm. Sự thay thế đặc hiệu của gốc axit amin trong các vị trí khung này có thể cải thiện các khía cạnh khác nhau về hiệu suất kháng thể bao gồm ái lực và/hoặc độ ổn định gắn kết, trong đó đã chứng minh rằng các kháng thể được làm tương thích với người được tạo ra bởi "sự trao đổi trực tiếp" của các CDR hoặc HVL thành các vùng khung dòng mầm của người.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các kháng thể đơn dòng khác với vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được nêu trong bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 1 đến 10. Theo một số phương án, sáng chế mô tả các kháng thể đơn dòng khác với vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin được nêu trong bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 11 đến 20. Đặt các CDR vào các FR của miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ thống nhất của người sẽ thu được các kháng thể được làm tương thích với người hữu ích theo sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất các kháng thể đơn dòng với các tổ hợp của các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 1/11, 2/12, 3/13, 4/14, 5/15, 6/16, 7/17, 8/18, 9/19, 10/20. Các vùng biến đổi này có thể được tổ hợp với các vùng bảo toàn của người.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả các kháng thể được làm tương thích với người khác với các trình tự vùng biến đổi chuỗi nhẹ có trình tự axit amin được nêu trong bất kỳ trong số các SEQ ID NO: từ 76 đến 86. Theo một số phương án, sáng chế mô tả các kháng thể được làm tương thích với người khác với các trình tự vùng biến đổi chuỗi nặng có trình tự axit amin được nêu trong trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 87 đến 101. Cụ thể là, sáng chế đề xuất các kháng thể đơn dòng với các tổ hợp của các vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng nêu trong SEQ ID NO: 77/89, 80/88, 80/89, 77/87, 77/88, 80/87, 86/100, 85/101, 85/100. Các vùng biến đổi này có thể được tổ hợp với các vùng bảo toàn của người.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích

với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:77 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:77 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:89 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:89. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R kháng thể là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:80 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:80 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:88 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:88. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:80 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:80 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:89 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:89. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:77 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:77 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:87 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:87. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm CDR nêu trong SEQ ID NO:77 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:77 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:88 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:88. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:80 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:80 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:87 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID

NO:87. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:86 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:86 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:100 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:100. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm các CDR của các SEQ ID NO:85 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:85 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm các CDR nêu trong SEQ ID NO:101 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:101. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ được làm tương thích với người bao gồm CDR nêu trong SEQ ID NO:85 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin chuỗi nhẹ miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:85 và miền biến đổi chuỗi nặng được làm tương thích với người bao gồm

CDR nêu trong SEQ ID NO:100 và các vùng khung có trình tự axit amin có độ tương đồng ít nhất 90%, ít nhất 93% hoặc ít nhất 95% so với trình tự axit amin của các vùng khung của trình tự axit amin của chuỗi nặng miền biến đổi nêu trong SEQ ID NO:100. Theo một phương án, kháng thể kháng IL-36R là kháng thể được làm tương thích với người đơn dòng.

Theo một số phương án cụ thể, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được bộc lộ theo sáng chế bao gồm ít nhất miền biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ bao gồm các CDR hoặc HVL của các kháng thể đơn dòng của chuột hoặc các kháng thể được làm tương thích với người như được bộc lộ theo sáng chế và các FR của miền biến đổi chuỗi nặng và chuỗi nhẹ dòng mầm của người.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm trình tự chuỗi nhẹ CDR1 (L-CDR1) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:21-29; trình tự chuỗi nhẹ CDR2 (L-CDR2) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:30-38; trình tự chuỗi nhẹ CDR3 (L-CDR3) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:39-47; trình tự chuỗi nặng CDR1 (H-CDR1) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:48-56; trình tự chuỗi nặng CDR2 (H-CDR2) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:57-66; và trình tự chuỗi nặng CDR3 (H-CDR3) của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO:67-75. Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm L-CDR1 được liệt kê trên đây, L-CDR2 được liệt kê trên đây và L-CDR3 được liệt kê trên đây, và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm H-CDR1 được liệt kê trên đây, H-CDR2 được liệt kê trên đây và H-CDR3 được liệt kê trên đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:21, 30, 39, 48, 57 và 67, một cách tương ứng; hoặc

trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:22, 31, 40, 49, 58 và 68, một cách tương ứng; hoặc

- a) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:23, 32, 41, 50, 59 và 69, một cách tương ứng; hoặc
- b) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:24, 33, 42, 51, 60 và 70, một cách tương ứng; hoặc
- c) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:25, 34, 43, 52, 61 và 71, một cách tương ứng; hoặc
- d) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:26, 35, 44, 53, 62 và 72, một cách tương ứng; hoặc
- e) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:27, 36, 45, 54, 63 và 73, một cách tương ứng; hoặc
- f) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:27, 36, 45, 54, 64 và 74, một cách tương ứng; hoặc
- g) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:27, 36, 45, 54, 64 và 73, một cách tương ứng; hoặc
- h) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:28, 37, 46, 55, 65 và 74, một cách tương ứng; hoặc
- i) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:29, 38, 47, 56, 66 và 75, một cách tương ứng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

- a) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:26, 103, 44, 53, 62 và 72, một cách tương ứng; hoặc
- b) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:26, 104, 44, 53, 62 và 72, một cách tương ứng; hoặc
- c) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:27, 36, 45, 107, 63 và 73, một cách tương ứng; hoặc
- d) trình tự L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 nêu trong SEQ ID NO:27, 36, 45, 107, 64 hoặc 73, một cách tương ứng.

Theo một khía cạnh, kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm tổ hợp của L-CDR1, L-CDR2 và L-CDR3 được liệt kê trên đây, và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm tổ hợp của H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 được liệt kê trên đây.

Theo phương án cụ thể, được dự định rằng các kháng thể khả năng với các vùng CDR công tắc (nghĩa là, ví dụ một hoặc hai CDR công tắc của một trong số các kháng thể của chuột hoặc kháng thể được làm tương thích với người thu được từ đó với CDR tương tự từ kháng thể của chuột khác hoặc kháng thể được làm tương thích với người thu được từ đó) giữa các globulin miễn dịch lấy làm ví dụ có thể thu được các kháng thể hữu ích.

Theo một số phương án, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người là mảnh kháng thể. Thông thường, các mảnh kháng thể khác nhau đã được mô tả trên đây và có các kỹ thuật mà đã được phát triển đối với việc tạo ra các mảnh kháng thể. Các mảnh có thể thu được qua sự phân cắt bằng cách phân giải protein của các kháng thể nguyên vẹn (xem, ví dụ, Morimoto et al., 1992, Journal of Biochemical and Biophysical Methods 24:107-117; và Brennan et al., 1985, Science 229:81). Theo cách khác, các mảnh có thể được tạo ra một cách trực tiếp ở tế bào vật chủ tái tổ hợp. Ví dụ, các mảnh Fab'-SH có thể được thu hồi một cách trực tiếp từ *E. coli* và được ghép đôi về mặt hóa học để tạo ra các mảnh F(ab')₂ (xem, ví dụ ấn phẩm: Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167). Theo phương pháp khác, các mảnh F(ab')₂ có thể được phân lập một cách trực tiếp từ nuôi cấy tế bào vật chủ tái tổ hợp. Các kỹ thuật khác để tạo ra mảnh kháng thể sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất mảnh kháng thể bao gồm các CDR được mô tả theo sáng chế, cụ thể là một trong số các tổ hợp của L-CDR1, L-CDR2, L-CDR3, H-CDR1, H-CDR2 và H-CDR3 được mô tả theo sáng chế. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất mảnh kháng thể bao gồm vùng biến đổi được mô tả theo sáng chế, ví dụ một trong số các tổ hợp của vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng được mô tả theo sáng chế.

Một số phương án bao gồm mảnh F(ab')₂ của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người bao gồm trình tự chuỗi nhẹ của trình tự bất kỳ trong số các trình

tự nêu trong SEQ ID NO: 115 hoặc 118 kết hợp với trình tự chuỗi nặng của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, 126 hoặc 127. Các phương án này có thể bao gồm kháng thể nguyên vẹn bao gồm $F(ab')_2$.

Một số phương án bao gồm mảnh $F(ab')_2$ của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người bao gồm trình tự chuỗi nhẹ của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 123 hoặc 124 kết hợp với trình tự chuỗi nặng của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 138 hoặc 139. Một số phương án có thể bao gồm kháng thể nguyên vẹn bao gồm $F(ab')_2$.

Theo một số phương án, kháng thể hoặc mảnh kháng thể bao gồm vùng bảo toàn mà qua trung gian chức năng tác quan. Vùng bảo toàn có thể tạo ra độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), sự thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) và/hoặc độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) đáp ứng đối với IL-36R biểu hiện tế bào đích. (Các) miền tác quan có thể là, ví dụ, vùng Fc của phân tử Ig.

Miền tác quan của kháng thể có thể từ các loài động vật có xương sống và lớp kháng thể thích hợp bất kỳ. Lớp kháng thể từ các loài động vật khác nhau trong các khả năng làm trung gian tác quan. Ví dụ, khả năng của globulin miễn dịch của người làm trung gian CDC và ADCC/ADCP là thường là theo thứ tự của $IgM \approx IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 > IgG_4$ và $IgG_1 \approx IgG_3 > IgG_2 / IgM / IgG_4$, một cách tương ứng. Globulin miễn dịch của chuột làm trung gian CDC và ADCC/ADCP thường là theo thứ tự của $IgM \approx IgG_3 >> IgG_{2b} > IgG_{2a} >> IgG_1$ và $IgG_{2b} > IgG_{2a} > IgG_1 >> IgG_3$ của chuột, một cách tương ứng. Theo ví dụ khác, IgG_{2a} của chuột làm trung gian ADCC trong khi cả IgG_{2a} và IgM của chuột làm trung gian CDC.

Các biến đổi kháng thể

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người và các chất có thể bao gồm các biến đổi của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó. Ví dụ, có thể mong muốn biến đổi kháng thể đối với chức năng tác quan, sao cho làm tăng cường hiệu quả của kháng thể trong điều trị bệnh ung thư. Một biến đổi là việc đưa (các) gốc cystein vào vùng Fc, do đó cho phép sự hình thành liên kết disulfua trong chuỗi trong vùng này. Do đó, homodime kháng thể được tạo ra có thể cải thiện khả năng tương tác hóa và/hoặc gia tăng sự tiêu diệt tế

bào qua trung gian bổ thể và/hoặc độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). Xem ví dụ ấn phẩm: Caron et al., 1992, J. Exp Med. 176:1191-1195; và Shopes, 1992, J. Immunol. 148:2918-2922. Các homodime kháng thể có hoạt tính kháng khối u được tăng cường cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các cầu liên kết ngang hai chức khác loại như được mô tả trong ấn phẩm: Wolff et al., 1993, Cancer Research 53: 2560-2565. Theo cách khác, kháng thể có thể được tạo ra để chứa các vùng Fc kép, làm tăng cường sự tiêu bổ thể và khả năng ADCC của kháng thể. Xem ấn phẩm: Stevenson et al., 1989, Anti-Cancer Drug Design 3: 219-230.

Các kháng thể có khả năng được cải thiện để trợ giúp ADCC được sinh ra bằng cách biến đổi mẫu glycosyl hóa của vùng Fc của chúng. Điều này là có thể có do sự glycosyl hóa kháng thể ở gốc asparagin, N297, trong miền C_{H2} có liên quan đến sự tương tác giữa các thụ thể IgG và Fc γ tiên quyết đối với ADCC. Các dòng tế bào vật chủ được tạo ra để biểu hiện kháng thể với sự glycosyl hóa được thay đổi, như N-acetylglucosamin cắt đôi được gia tăng hoặc fucoza giảm. Sự giảm fucoza tạo ra sự tăng cường lớn hơn của hoạt tính ADCC so với liều làm gia tăng sự có mặt của N-acetylglucosamin cắt đôi. Hơn nữa, sự tăng cường của ADCC theo kháng thể fucoza thấp là độc lập với dạng đa hình Fc γ RIIIa V/F.

Việc làm biến đổi trình tự axit amin của vùng Fc của các kháng thể là theo cách khác với sự glycosyl hóa tạo ra để làm tăng cường ADCC. Vị trí gắn kết trên IgG₁ của người đối với thụ thể Fc γ đã được xác định bởi phân tích đột biến kéo dài. Việc này dẫn đến sự tạo ra các kháng thể IgG₁ được làm tương thích với người với cá đột biến Fc mà gia tăng ái lực gắn kết đối với Fc γ RIIIa và tăng cường ADCC *in vitro*. Ngoài ra, các biến thể Fc đã thu được với nhiều đột biến khác nhau của các đặc tính gắn kết, ví dụ, việc gắn kết được cải thiện với các thụ thể Fc γ R đặc hiệu với việc gắn kết không thay đổi hoặc bị giới hạn với các thụ thể Fc γ R khác.

Khía cạnh khác bao gồm các tiếp hợp miễn dịch bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc các mảnh của nó được tiếp hợp với chất độc tế bào như chất hóa trị liệu, độc tố (ví dụ, độc tố có hoạt tính về mặt enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật hoặc các mảnh của nó), hoặc chất đồng vị phóng xạ (nghĩa là, tiếp hợp phóng xạ).

Các chất hóa trị liệu hữu ích trong việc tạo ra các tiếp hợp miễn dịch hữu ích trong việc tạo ra các tiếp hợp miễn dịch này đã được mô tả trên đây. Các độc tố có hoạt tính về mặt enzym và các mảnh của nó mà có thể được sử dụng để tạo ra các tiếp hợp miễn dịch hữu ích bao gồm chuỗi diphtheria A, các mảnh có hoạt tính không gắn kết của độc tố diphtheria, chuỗi ngoại độc tố A (từ *Pseudomonas aeruginosa*), chuỗi rixin A, chuỗi abrin A, chuỗi modeccin A, alpha-sarcin, Aleurites fordii protein, dianthin protein, Phytolacca americana protein (PAPI, PAPII, và PAP-S), chất ức chế Momordica charantia, curxin, crotin, chất ức chế Sapaonaria officinalis, gelonin, mitogellin, restrictocin, phenomycin, enomycin, tricothecen và tương tự. Nhiều nuclit phóng xạ là có sẵn để tạo ra các kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được tiếp hợp phóng xạ. Các ví dụ bao gồm ^{212}Bi , ^{131}I , ^{131}In , ^{90}Y , và ^{186}Re .

Các tiếp hợp của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người và chất độc tế bào hoặc hóa học trị liệu có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết đến, bằng cách sử dụng nhiều chất cặp đôi protein hai chức như N-suxinimidyl-3-(2-pyridyldithiol) propionat (SPDP), iminothiolan (IT), các dẫn xuất hai chức của imidoeste (như dimetyl adipimidat HCL), este hoạt tính (như disuxinimidyl suberat), aldehyt (như glutareldehyt), các hợp chất bis-azido (như bis (p-azidobenzoyl) hexandiamin), các dẫn xuất bis-diazon (như bis-(p-diazoniumbenzoyl)-etylendiamin), diisoxyanat (như toluen 2,6-diisoxyanat), và các hợp chất flo có hoạt tính bis (như 1,5-diflo-2,4-dinitrobenzen). Ví dụ, độc tố miễn dịch rixin có thể được tạo ra như được mô tả trong ấn phẩm: Vitetta et al., 1987, Science 238:1098. Axit 1-isothioxyanatobenzyl-3-metyldietylen triaminpentaaxetic được đánh dấu cacbon 14 (MX-DTPA) là chất chelat hóa lấy làm ví dụ đối với việc tiếp hợp nucleotit phóng xạ với kháng thể. Các tiếp hợp cũng có thể được tạo ra với cầu liên kết có thể tách được.

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được bộc lộ theo sáng chế cũng có thể được tạo ra như các liposom miễn dịch. Các liposom chứa kháng thể được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này, như được mô tả trong ấn phẩm: Epstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:3688; Hwang et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4030; và US 4,485,045 và US 4,544,545. Liposom có thời gian tuần hoàn được tăng cường được bộc lộ, ví dụ trong US 5,013,556.

Các liposom đặc biệt hữu ích có thể được tạo ra bằng phương pháp bay hơi pha ngược với chế phẩm lipid bao gồm phosphatidylcholin, cholesterol và phosphatidyletanolamin có nguồn gốc PEG (PEG-PE). Các liposom được ép đùn qua bộ lọc có kích cỡ lỗ được xác định để thu được các liposom với đường kính mong muốn. Các mảnh Fab' của kháng thể được bộc lộ theo sáng chế có thể được tiếp hợp với các liposom như được mô tả trong ấn phẩm: Martin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:286-288 qua phản trao đổi disulfua. Chất hóa trị liệu (như doxorubicin) tùy ý được chứa trong liposom. Xem ví dụ ấn phẩm: Gabizon et al., 1989, J. National Cancer Inst. 81(19):1484.

Các kháng thể được mô tả và được bộc lộ theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong các quy trình ADEPT (kháng thể-liệu pháp điều trị tiên được chất enzym trực tiếp) bằng cách cho tiếp hợp kháng thể với enzym hoạt hóa tiên được chất mà chuyển hóa tiên được chất (ví dụ, chất hóa trị liệu peptidyl), để hoạt hóa được chất chống bệnh ung thư. Xem ví dụ, WO 81/01145, WO 88/07378, và US 4,975,278. Thành phần enzym của tiếp hợp miễn dịch hữu ích đối với ADEPT là enzym có khả năng hoạt động đối với tiên được chất theo cách để chuyển hóa nó thành dạng độc tế bào có hoạt tính nhiều hơn. Các enzym đặc hiệu mà là hữu ích trong ADEPT bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phosphatasa kiềm để chuyển hóa tiên được chất chứa phosphat thành được chất tự do; arylsulfatasa để chuyển hóa tiên được chất chứa sulfat thành được chất tự do; xytosin deaminaza để chuyển hóa 5-fluoroxytosin không độc thành được chất chống bệnh ung thư, 5-fluoracil; proteaza, như seratin proteaza, thermolysin, subtilisin, carboxypeptidaza và cathepsin (như cathepsin B và L), để chuyển hóa tiên được chất chứa peptit thành được chất tự do; D-alanylcarboxypeptidaza, để chuyển hóa tiên được chất chứa các phần tử thế axit amin D; các enzym tách carbohydrat như β -galactosidaza và neuraminidaza để chuyển hóa các tiên được chất được glycosyl hóa thành các được chất tự do; β -lactamaza để chuyển hóa được chất được tạo dẫn xuất với β -lactam thành được chất tự do; và penicillin amidaza, như penicillin V amidaza hoặc penicillin G amidaza, để chuyển hóa được chất được tạo dẫn xuất ở các amin nitơ của chúng với các nhóm phenoxycetyl hoặc phenylacetyl, một cách tương ứng, thành được chất tự do. Theo cách khác, các kháng thể có hoạt tính enzym ("abzym") có thể được sử dụng để chuyển hóa tiên được chất thành được chất có hoạt tính tự do (xem,

ví dụ ấn phẩm: Massey, 1987, Nature 328: 457-458). Các tiếp hợp kháng thể-abzym có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết đến để phân phối abzym vào quần thể tế bào khối u, ví dụ, bằng cách gắn kết cộng hóa trị enzym với kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người/các thuốc thử liên kết ngang hai chức khác loại được mô tả trên đây. Theo cách khác, các protein dung hợp bao gồm ít nhất vùng gắn kết kháng nguyên của kháng thể được bộc lộ theo sáng chế được liên kết với phần có hoạt tính về mặt chức năng của enzym như được mô tả trên đây có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng các kỹ thuật ADN tái tổ hợp (xem ví dụ ấn phẩm: Neuberger et al., 1984, Nature 312:604-608).

Theo một số phương án, có thể mong muốn sử dụng mảnh kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, tốt hơn là kháng thể nguyên vẹn, để làm gia tăng sự thâm thấu mô, chẳng hạn. Có thể mong muốn biến đổi mảnh kháng thể để làm gia tăng chu kỳ bán thải huyết thanh của nó. Điều này có thể đạt được, ví dụ, nhờ sự hợp nhất của epitop gắn kết thụ thể cứu hộ vào mảnh kháng thể. Theo một phương pháp, vùng thích hợp của mảnh kháng thể có thể được thay đổi (ví dụ, đột biến) hoặc epitop có thể được hợp nhất vào peptit tag mà sau đó được dung hợp với mảnh kháng thể ở đầu cuối hoặc ở giữa, ví dụ, bằng cách tổng hợp ADN hoặc peptit. Xem ví dụ, WO 96/32478.

Theo phương án khác, các biến đổi cộng hóa trị của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người cũng được bao gồm. Các biến đổi cộng hóa trị bao gồm sự biến đổi của các gốc xysteinyl, gốc histidyl, lysinyl và gốc đầu amino, gốc arginyl, gốc tyrosyl, các nhóm phụ carboxyl (aspartyl hoặc glutamyl), glutaminyl và gốc asparaginyl hoặc seryl, hoặc gốc threonyl. Loại biến đổi cộng cộng hóa trị khác bao gồm việc cặp đôi glycosit về mặt hóa học hoặc về mặt enzym với kháng thể. Các biến đổi này có thể được tạo ra bằng tổng hợp hóa học hoặc bằng cách tách enzym hoặc hóa học của kháng thể, nếu thích hợp. Các loại biến đổi cộng hóa trị khác của kháng thể có thể được đưa vào phân tử bằng cách cho gốc axit amin đích của kháng thể phản ứng với chất tạo dẫn xuất hữu cơ mà có khả năng phản ứng với chuỗi phụ chọn lọc hoặc các gốc đầu cuối amino hoặc carboxy.

Việc loại bỏ các phần carbohydrat bất kỳ có mặt trên kháng thể có thể được kèm

theo về mặt hóa học hoặc về mặt enzym. Quá trình glycosyl hóa khử hóa học được mô tả bởi Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 và bởi Edge et al., 1981, Anal. Biochem., 118:131. Việc tách enzym của các phần carbohydrat đối với các kháng thể có thể đạt được bằng cách sử dụng nhiều endo- và exo-glycosidaza như được mô tả bởi Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol 138:350.

Loại biến đổi cộng hóa trị hữu ích khác bao gồm việc liên kết kháng thể với một trong số nhiều polyme không protein, ví dụ, polyetylen glycol, polypropylen glycol, hoặc polyoxyalkylen, theo cách được nêu trong một hoặc nhiều trong số US 4,640,835, US 4,496,689, US 4,301,144, US 4,670,417, US 4,791,192 và US 4,179,337.

Việc được làm tương thích với người và các biến thể trình tự axit amin

Các biến thể trình tự axit amin của kháng thể kháng IL-36R có thể được tạo ra bằng cách đưa các thay đổi nucleotit thích hợp vào kháng thể kháng IL-36R ADN, hoặc bằng cách tổng hợp peptit. Các biến thể này bao gồm, ví dụ, việc loại bỏ ra khỏi và/hoặc xen vào và/hoặc các thay thế của, các gốc trong trình tự axit amin của các kháng thể kháng IL-36R của các ví dụ theo sáng chế. Tổ hợp bất kỳ của các loại bớt, xen vào và thay thế được tạo ra ở cấu trúc cuối cùng, với điều kiện rằng cấu trúc cuối cùng có các đặc điểm mong muốn. Các thay đổi axit amin cũng có thể làm thay đổi các quy trình sau dịch mã của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc biến thể, như làm thay đổi số lượng hoặc vị trí của các vị trí glycosyl hóa.

Phương pháp hữu ích đối với việc nhận dạng của một số gốc hoặc vùng của kháng thể kháng IL-36R mà là các vị trí được ưu tiên đối với các đột biến gen được gọi là "đột biến gen phân hình alanin" như được mô tả bởi Cunningham và Wells (Science, 244:1081-1085 (1989)). Theo sáng chế, gốc hoặc nhóm gốc đích là được nhận dạng (ví dụ, các gốc mang điện tích như arg, asp, his, lys, và glu) và được thay thế bằng axit amin mang điện tích trung tính hoặc điện tính âm (thường là alanin) để tác động đến sự tương tác của các axit amin với kháng nguyên IL-36R. Các vị trí axit amin này chứng minh độ nhạy chức năng của các thay thế sau đó được tinh chế bằng cách đưa các biến thể nữa hoặc khác ở, hoặc đối với, các vị trí thay thế. Do đó, trong khi vị trí để đưa biến thể trình tự axit amin được định trước, bản chất của đột biến đã

biết không cần phải định trước. Ví dụ, để phân tích hiệu suất đột biến ở vị trí đã nêu, đột biến phân hình alanin hoặc ngẫu nhiên được thực hiện ở codon hoặc vùng đích và biểu hiện các biến thể kháng thể kháng IL-36R được phân hình đối với hoạt tính mong muốn.

Việc xen vào của trình tự axit amin bao gồm các dung hợp đầu cuối amino- và/hoặc carboxyl ở chiều dài nằm trong khoảng từ một gốc đến các polypeptit chứa một trăm gốc hoặc nhiều hơn, cũng như việc xen vào trong trình tự của gốc axit amin đơn lẻ hoặc nhiều gốc. Các ví dụ về việc xen vào đầu cuối bao gồm kháng thể kháng IL-36R được dung hợp với epitop tag. Các biến thể xen vào khác của phân tử kháng thể kháng IL-36R bao gồm sự dung hợp với đầu N hoặc C của kháng thể kháng IL-36R của enzym hoặc polypeptit mà làm gia tăng chu kỳ bán thải huyết thanh của kháng thể.

Loại biến thể khác là biến thể thay thế axit amin. Các biến thể này có ít nhất một gốc axit amin trong phân tử kháng thể kháng IL-36R được loại bỏ và gốc khác nhau được xen vào vị trí của nó. Các vị trí quan tâm lớn nhất đối với đột biến gen thay thế bao gồm các vùng siêu biến, nhưng các thay thế FR cũng được dự định. Các thay thế bảo tồn được thể hiện trong Bảng 5 dưới tiêu đề "các thay thế được ưu tiên". Nếu các thay thế này dẫn đến hoạt tính sinh học, thì các thay đổi đáng kể hơn, được đặt tên là "các thay thế lấy làm ví dụ" hoặc như được mô tả thêm dưới đây trong phần tham chiếu đến các nhóm axit amin, có thể được đưa vào và các sản phẩm được sàng lọc.

Bảng C:

Gốc ban đầu	Các thay thế lấy làm ví dụ	Các thay thế được ưu tiên
Ala (A)	val; leu; ile	val
Arg (R)	lys; gln; asn	lys
Asn (N)	gln; his; asp, lys; arg	gln
Asp (D)	glu; asn	glu
Cys (C)	ser; ala	ser
Gln (Q)	asn; glu	asn
Glu (E)	asp; gln	asp

Gly (G)	ala	ala
His (H)	arg; asn; gln; lys;	arg
Ile (I)	leu; val; met; ala; phe; norleuxin	leu
Leu (L)	ile; norleucine; val; met; ala; phe	ile
Lys (K)	arg; gln; asn	arg
Met (M)	leu; phe; ile	leu
Phe (F)	tyr; leu; val; ile; ala;	tyr
Pro (P)	ala	ala
Ser (S)	thr	thr
Thr (T)	ser	ser
Trp (W)	tyr; phe	tyr
Tyr (Y)	phe; trp; thr; ser	phe
Val (V)	leu; ile; met; phe ala; norleuxin;	leu

Trong ngành hóa protein, thường được chấp nhận rằng các đặc tính sinh học của kháng thể có thể được kèm theo bằng cách chọn lọc các thay thế mà khác nhau một cách đáng kể về tác dụng của chúng đối với việc duy trì (a) cấu trúc của khung polypeptit trong vùng thay thế, ví dụ, như gấp nếp hoặc cuộn xoắn, (b) điện tích hoặc tính kỵ nước của phân tử ở vị trí đích hoặc (c) mức độ của chuỗi phụ. Các gốc xảy ra tự nhiên được chia thành các nhóm dựa trên các đặc tính chuỗi phụ thông thường:

- (1) kỵ nước: norleuxin, met, ala, val, leu, ile;
- (2) ưa nước trung tính: cys, ser, thr;
- (3) axit: asp, glu;
- (4) bazơ: asn, gln, his, lys, arg;
- (5) các gốc mà tác động đến hướng của chuỗi: gly, pro; và
- (6) thơm: trp, tyr, phe.

Các thay thế không bảo tồn sẽ kế thừa bằng cách trao đổi thành viên của một trong số các nhóm này đối với nhóm khác.

Gốc xystein bất kỳ không tham gia vào việc duy trì hình dạng đúng của kháng

thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc biến thể cũng có thể được thể, thường là bằng serin, để cải thiện độ ổn định oxy hóa của phân tử, ngăn ngừa việc liên kết ngang khác thường hoặc tạo ra các điểm được thiết lập của sự tiếp hợp với hợp chất độc tế bào hoặc độc tố tế bào. Ngược lại, (các) liên kết xystein có thể được bổ sung vào kháng thể để cải thiện độ ổn định của nó (đặc biệt là trong đó kháng thể là mảnh kháng thể như mảnh Fv).

Loại biến thể thay thế bao gồm việc thay thế một hoặc nhiều gốc của vùng siêu biến của kháng thể gốc (ví dụ, kháng thể được làm tương thích với người hoặc kháng thể của người). Thông thường, (các) biến thể thu được được chọn đối với sự phát triển khác sẽ có các đặc tính sinh học được cải thiện liên quan đến kháng thể gốc từ đó chúng được tạo ra. Phương pháp thông thường để tạo ra biến thể thay thế này là sự đột biến ái lực bằng cách sử dụng sự thể hiện thể thực khuẩn. Tóm lại, vài vị trí vùng siêu biến (ví dụ, từ 6 đến 7 vị trí) được đột biến để sinh ra tất cả các thay thế amino có thể có ở mỗi vị trí. Do đó, các biến thể kháng thể được sinh ra là được thể hiện theo cách hóa trị một từ hạt thể thực khuẩn dạng sợi như sự dung hợp với sản phẩm gen III của M13 được đóng gói trong mỗi hạt. Các biến thể thể hiện thể thực khuẩn đối với hoạt tính sinh học của chúng (ví dụ, ái lực gắn kết). Để nhận dạng các vị trí vùng siêu biến ứng viên đối với việc biến đổi, đột biến gen phân hình alanin có thể được thực hiện để nhận dạng các gốc vùng siêu biến góp phần vào việc gắn kết kháng nguyên. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, có thể có lợi để phân tích cấu trúc tinh thể của phức hệ kháng nguyên-kháng thể để nhận dạng các điểm tiếp xúc giữa kháng thể và IL-36R của người. Các gốc tiếp xúc này và các gốc lân cận là ứng viên đối với sự thay thế theo các kỹ thuật được phát sinh theo sáng chế. Khi các biến thể này được tạo ra, panen của các biến thể được cho vào việc phân hình như được mô tả theo sáng chế và các kháng thể với các đặc tính tốt hơn trong một hoặc nhiều thử nghiệm liên quan có thể được chọn cho sự phát triển tiếp.

Kiểu biến thể axit amin khác của kháng thể làm thay đổi mẫu glycosyl hóa ban đầu của kháng thể. Thuật ngữ "làm biến đổi" có nghĩa là việc loại bớt một hoặc nhiều phần carbohydrat được tìm thấy trong kháng thể, và/hoặc bổ sung một hoặc nhiều vị trí glycosyl hóa mà không có mặt trong kháng thể.

Theo một số phương án, có thể mong muốn biến đổi các kháng thể theo sáng chế để bổ sung các vị trí glycosyl hóa. Sự glycosyl hóa của các kháng thể thường là được liên kết N hoặc được liên kết O. Được liên kết N là để chỉ việc gắn của phần carbohydrat vào chuỗi phụ của gốc asparagin. Các trình tự tripeptit asparagin-X-serin và asparagin-X-threonin, trong đó X là axit amin bất kỳ ngoại trừ prolin, là các trình tự nhận biết đối với việc gắn enzym của phần carbohydrat với chuỗi phụ asparagin. Do đó, sự có mặt của các trình tự tripeptit này trong polypeptit tạo ra vị trí glycosyl hóa hiệu lực. Sự glycosyl hóa được liên kết O là để chỉ việc gắn của một trong số các đường N-axeylgalactosamin, galactosa hoặc xyloza với axit hydroxyamino, serin hoặc threonin phổ biến nhất, mặc dù 5-hydroxyprolin hoặc 5-hydroxylysin cũng có thể được sử dụng. Do đó, để glycosyl hóa protein đã nêu, ví dụ, kháng thể, trình tự axit amin của protein được tạo ra để chứa một hoặc nhiều trong số các trình tự tripeptit được kể đến trên đây (đối với các vị trí glycosyl hóa được liên kết N). Sự thay thế cũng có thể được tạo ra nhờ sự bổ sung hoặc sự thay thế, một hoặc nhiều gốc serin hoặc threonin với trình tự của kháng thể ban đầu (đối với các vị trí glycosyl hóa được liên kết O).

Các phân tử axit nucleic mã hóa các biến thể trình tự axit amin của kháng thể kháng IL-36R được tạo ra bằng nhiều phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc phân lập từ nguồn tự nhiên (trong trường hợp của các biến thể trình tự axit amin xuất hiện tự nhiên) hoặc sự tạo ra bởi oligonucleotit qua trung gian (hoặc dẫn vị trí) đột biến gen, đột biến gen PCR và đột biến gen cắt xét c ủa biến thể được tạo ra sớm hơn hoặc phiên bản không biến thể của kháng thể kháng IL-36R.

Các polynucleotit, vector, tế bào vật chủ và phương pháp tái tổ hợp

Các phương án khác bao gồm các polynucleotit được phân lập mà bao gồm trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, vector và tế bào vật chủ bao gồm polynucleotit và các kỹ thuật tái tổ hợp để tạo ra kháng thể được làm tương thích với người. Các polynucleotit được phân lập có thể mã hóa dạng mong muốn bất kỳ của kháng thể kháng IL-36R bao gồm, ví dụ, các kháng thể đơn dòng có chiều dài đầy đủ, các mảnh Fab, Fab', F(ab')₂, và Fv, diabody, kháng thể tuyến tính, các phân tử kháng thể chuỗi đơn lẻ và các kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ mảnh

kháng thể.

Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: SEQ ID NO: từ 1 đến 10. Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: từ 11 đến 20.

Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa vùng biến đổi chuỗi nhẹ của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 76 đến 86. Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa vùng biến đổi chuỗi nặng của kháng thể hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: từ 87 đến 101.

Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể có trình tự axit amin của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 114 đến 124. Một số phương án bao gồm các polynucleotit được phân lập bao gồm các trình tự mà mã hóa chuỗi nặng của kháng thể có trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: từ 125 đến 139.

Theo một khía cạnh, (các) trình tự polynucleotit được phân lập mã hóa kháng thể hoặc mảnh kháng thể có chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO:115 và SEQ ID NO:127, một cách tương ứng; SEQ ID NO:118 và SEQ ID NO:126, một cách tương ứng; SEQ ID NO:118 và SEQ ID NO:127, một cách tương ứng; SEQ ID NO:115 và SEQ ID NO:125, một cách tương ứng; SEQ ID NO:115 và SEQ ID NO:126, một cách tương ứng; SEQ ID NO:118 và SEQ ID NO:125, một cách tương ứng; SEQ ID NO:124 và SEQ ID NO:138, một cách tương ứng; SEQ ID NO:123 và SEQ ID NO:139, một cách tương ứng; SEQ ID NO:123 và SEQ ID NO:138, một cách tương ứng.

(Các) polynucleotit mà bao gồm trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc mảnh hoặc chuỗi của nó có thể được dung hợp với một hoặc nhiều trình tự điều hòa hoặc kiểm soát, như đã được biết đến trong lĩnh vực

này và có thể được chứa trong các vector biểu hiện thích hợp hoặc tế bào vật chủ đã được biết đến trong lĩnh vực này. Mỗi trong số các phân tử polynucleotit mã hóa miền biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ có thể được dung hợp một cách độc lập với trình tự polynucleotit mã hóa miền cố định, như miền cố định của người, cho phép việc tạo các kháng thể nguyên vẹn. Theo cách khác, các polynucleotit hoặc các phần của nó, có thể được dung hợp cùng với nhau, tạo ra mẫu để tạo ra kháng thể chuỗi đơn.

Đối với việc tạo ra tái tổ hợp, polynucleotit mã hóa kháng thể được xen vào vector có thể sao chép để tạo dòng (sự khuếch đại của ADN) hoặc đối với sự biểu hiện. Nhiều vector thích hợp để biểu hiện kháng thể tái tổ hợp là có sẵn. Thông thường, các thành phần vector bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều sau đây: trình tự tín hiệu, nguồn gốc sao chép, một hoặc nhiều gen đánh dấu, yếu tố tăng cường, trình tự khởi đầu và trình tự kết thúc phiên mã.

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người cũng có thể được tạo ra như các polypeptit dung hợp, trong đó kháng thể được dung hợp với polypeptit khác loại, như trình tự tín hiệu hoặc polypeptit khác có vị trí tách đặc hiệu ở đầu cuối amino của protein trưởng thành hoặc polypeptit. Thông thường, trình tự tín hiệu khác loại được chọn là trình tự mà được nhận biết và được xử lý (nghĩa là, được tách bởi các peptidaza tín hiệu) bởi tế bào vật chủ. Đối với tế bào vật chủ chưa có nhân thật mà không nhận biết và xử lý trình tự tín hiệu kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, trình tự tín hiệu có thể được thế bằng trình tự tín hiệu chưa có nhân thật. Trình tự tín hiệu có thể là, ví dụ, phosphataza kiềm, penixilinaza, lipoprotein, chất dẫn đầu nội độc tố II ổn định nhiệt và tương tự. Đối với sự bài tiết nấm men, trình tự tín hiệu nguyên thể có thể được thế, ví dụ, với trình tự dẫn đầu thu được từ nhân tố invertaza alpha nấm men (bao gồm các trình tự dẫn đầu nhân tố α *Saccharomyces* và *Kluyveromyces*), phosphataza của axit, *C. albicans* glucoamylaza hoặc tín hiệu được mô tả trong WO90/13646. Ở tế bào động vật có vú, các trình tự tín hiệu của động vật có vú cũng như các trình tự dẫn đầu kích thích bài tiết virus, ví dụ, tín hiệu gD bệnh rộp da không đau, có thể được sử dụng. ADN đối với mỗi vùng tiền chất được thất trong khung đọc với ADN mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Sự biểu hiện và tạo dòng các vector chứa trình tự axit nucleic mà cho phép vector sao chép trong một hoặc nhiều tế bào chủ được chọn. Thông thường, trong các vector tạo dòng, trình tự này là trình tự mà cho phép vector sao chép một cách độc lập ADN nhiễm sắc thể vật chủ và bao gồm các nguồn gốc sao chép hoặc trình tự sao chép tự trị. Các trình tự này là đã được biết đến đối với nhiều vi khuẩn, nấm men và virus. Nguồn gốc của sự sao chép từ plasmit pBR322 là thích hợp đối với vi khuẩn Gram âm nhất, 2-v. nguồn gốc plasmit là thích hợp đối với nấm men và nguồn gốc virus khác nhau (SV40, polyoma, adenovirus, VSV, và BPV) là hữu ích để tạo dòng vector ở tế bào động vật có vú. Thông thường, nguồn gốc của thành phần sao chép là không cần thiết đối với các vector biểu hiện của động vật có vú (thông thường, nguồn gốc SV40 chỉ có thể được sử dụng bởi vì nó chứa trình tự khởi đầu sớm).

Sự biểu hiện và tạo dòng vector có thể chứa gen mà mã hóa gen đánh dấu chọn lọc để tạo thuận lợi cho việc nhận biết sự biểu hiện. Các gen đánh dấu chọn lọc thông thường mã hóa protein mà tạo ra sức kháng với thuốc kháng sinh hoặc độc tố khác, ví dụ, ampicillin, neomycin, methotrexat hoặc tetracyclin hoặc theo cách khác, là sự thiếu hụt dinh dưỡng thụ động của bề thể hoặc theo cách khác cung cấp các chất dinh dưỡng đặc hiệu mà không có mặt trong môi trường phức hệ, ví dụ, gen mã hóa D-alanine racemase đối với Bacilli.

Một ví dụ về sơ đồ chọn lọc sử dụng được chất để làm ngừng sự phát triển của tế bào vật chủ. Các tế bào này mà được biến nạp một cách thành công với gen khác loại để tạo ra protein tạo sức kháng được chất và do đó tiếp tục qua chế độ chọn lọc. Các ví dụ về sự chọn lọc chiếm ưu thế này sử dụng các dược chất neomycin, axit mycophenolic và hygromycin. Các gen đánh dấu chọn lọc thông thường đối với tế bào động vật có vú là các gen mà cho phép sự nhận dạng của thành phần tế bào để hấp thụ axit nucleic mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, như DHFR (dihydrofolate reductase), thymidine kinase, metallothionein-I và -II (như gen primat metallothionein), adenosine deaminase, ornithine decarboxylase và tương tự. Các tế bào được biến nạp với gen chọn lọc DHFR thứ nhất được nhận dạng bằng cách nuôi cấy tất cả các thể biến nạp trong môi trường nuôi cấy mà chứa methotrexat (Mtx), chất đối kháng cạnh tranh của DHFR. Tế bào vật chủ thích hợp khi DHFR kiểu hoang dại được dùng là dòng tế bào buồng trứng chuột túi Trung quốc (CHO) trong hoạt tính

DHFR (ví dụ, DG44).

Theo cách khác, tế bào vật chủ (đặc biệt là, vật chủ kiểu hoang dại mà chứa DHFR nội sinh) được biến nạp hoặc đồng biến nạp với các trình tự ADN mã hóa kháng thể kháng IL-36R, DHFR protein kiểu hoang dại và các gen đánh dấu khác như aminoglycosit 3'-phosphotransferaza (APH), có thể được chọn theo sự phát triển tế bào trong môi trường chứa gen chọn lọc đối với chất đánh dấu chọn lọc như thuốc khagns sinh aminoglycosidic, ví dụ, kanamycin, neomycin, hoặc G418. Xem ví dụ US 4,965,199.

Khi việc tạo ra tái tổ hợp được thực hiện ở tế bào nấm men làm tế bào vật chủ, thì gen TRP1 có mặt trong plasmit YRp7 nấm men (Stinchcomb et al., 1979, Nature 282: 39) có thể được sử dụng làm gen đánh dấu chọn lọc. Gen TRP1 tạo ra gen chọn lọc đối với chủng đột biến của nấm men thiếu khả năng phát triển trong tryptophan, ví dụ, ATCC số 44076 hoặc PEP4-1 (Jones, 1977, Genetics 85:12). Sự có mặt của thương tổn trp1 trong hệ gen tế bào vật chủ nấm men khi tạo ra môi trường hữu hiệu để phát hiện sự biến nạp bằng cách phát triển với sự không có mặt của tryptophan. Tương tự, các chủng nấm men thiếu hụt Leu2p như ATCC 20,622 và 38,626 được bổ sung bằng các plasmit đã được biết đến mang gen LEU2.

Ngoài ra, các vector thu được từ 1,6µm plasmit pKD1 vòng có thể được sử dụng để biến nạp nấm men Kluyveromyces. Theo cách khác, hệ biểu hiện đối với việc tạo ra trên quy mô lớn của chymosin tái tổ hợp của bê được báo cáo đối với K. lactis (Van den Berg, 1990, Bio/Technology 8:135). Các vector biểu hiện đa bản sao ổn định đối với sự bài tiết của albumin huyết thanh tái tổ hợp của người trưởng thành bởi các chủng công nghiệp của Kluyveromyces cũng được bộc lộ (Fleer et al., 1991, Bio/Technology 9:968-975).

Sự biểu hiện và tạo dòng vector thường chứa trình tự khởi đầu mà được nhận biết bởi sinh vật chủ và được liên kết một cách chặt chẽ với phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể kháng IL-36R hoặc chuỗi polypeptit của nó. Các trình tự khởi đầu thích hợp để sử dụng với vật chủ chưa có nhân thật bao gồm đoạn mồi phoA, β-lactamaza và các hệ đoạn mồi lactoza, phosphataza kiềm, hệ đoạn mồi tryptophan (trp) và các trình tự khởi đầu lai như trình tự khởi đầu tac. Các đoạn mồi vi khuẩn đã được biết đến khác

cũng là thích hợp. Các trình tự khởi đầu đối với việc sử dụng trong các hệ vi khuẩn sẽ chứa trình tự Shine-Dalgarno (S.D.) được liên kết một cách chặt chẽ với ADN mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Nhiều trình tự khởi đầu của sinh vật chưa có nhân thật là đã được biết đến. Hầu như tất cả các gen của sinh vật nhân thực có vùng giàu AT được định vị khoảng từ 25 đến 30 bazơ ngược dòng từ vị trí trong đó sự phiên mã được bắt đầu. Trình tự khác được phát hiện từ 70 đến 80 bazơ ngược dòng từ lúc bắt đầu phiên mã của nhiều gen là vùng CNCAAT có N có thể là nucleotit bất kỳ. Ở đầu cuối 3' của hầu hết gen của sinh vật chưa có nhân thật là trình tự AATAAA mà có thể là tín hiệu đối với việc bổ sung của đuôi poly A đến đầu cuối 3' của trình tự mã hóa. Tất cả trong số các trình tự này được xen một cách thích hợp vào vector biểu hiện của sinh vật nhân thực.

Các ví dụ về các trình tự khởi đầu thích hợp để sử dụng với vật chủ nấm men bao gồm các trình tự khởi đầu đối với 3-phosphoglycerat kinaza hoặc các enzym glycolytic khác như enolaza, glyceraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza, hexokinaza, pyruvat decarboxylaza, phosphofructokinaza, glucoza-6-phosphat isomeraza, 3-phosphoglyxerat mutaza, pyruvat kinaza, triosephosphat isomeraza, phosphoglucoza isomeraza và glucokinaza.

Các trình tự khởi đầu cảm biến có thuận lợi bổ sung của sự phiên mã được kiểm soát bởi các điều trị phát triển. Các đoạn này bao gồm các vùng trình tự khởi đầu nấm men đối với rượu dehydrogenaza 2, isocytochrom C, phosphataza axit, các enzym dẫn xuất kết hợp với chất chuyển hóa nitơ, metallothionein, glyxeraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza và các enzym đáp ứng với việc sử dụng maltoza và galactoza. Các vector thích hợp và trình tự khởi đầu đối với việc sử dụng trong sự biểu hiện của nấm men còn được mô tả trong patent châu Âu số EP 73,657. Các đoạn năng cường nấm men cũng được sử dụng một cách có lợi với trình tự khởi đầu nấm men.

Sự phiên mã của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người từ các vector ở tế bào vật chủ động vật có vú được kiểm soát, ví dụ, bằng các trình tự khởi đầu thu được từ hệ gen của virus như polyoma virus, fowlpox virus, adenovirus (như Adenovirus 2), virus u nhú của bò, virus xacôm chim, cytomegalovirus, retrovirus, virus viêm gan B và Simian Virus 40 (SV40), từ các trình tự khởi đầu động vật có vú khác

loại, ví dụ, trình tự khởi đầu actin hoặc trình tự khởi đầu globulin miễn dịch hoặc từ trình tự khởi đầu sốc nhiệt, với điều kiện các trình tự khởi đầu này là tương thích với các hệ tế bào vật chủ.

Các trình tự khởi đầu sớm và muộn của SV40 virus thu được một cách thông thường như mảnh giới hạn SV40 mà cũng chứa nguồn gốc SV40 virus của sự sao chép. Trình tự khởi đầu sớm trung gian của cytomegalovirus của người thu được một cách thông thường như mảnh giới hạn HindIII E. Hệ để biểu hiện ADN ở vật chủ động vật có vú bằng cách sử dụng virus u nhú bò như vector được bộc lộ trong US 4,419,446. Sự biến đổi của hệ này được mô tả trong US 4,601,978. Cũng xem ấn phẩm: Reyes et al., 1982, Nature 297:598-601, bộc lộ sự biểu hiện của p-interferon ADN bổ trợ của người ở tế bào chuột dưới sự kiểm soát của trình tự khởi đầu thymidin kinaza từ virus gây rộp da không đau. Theo cách khác, sự lặp lại đầu cuối dài Rous sarcoma virus có thể được sử dụng làm trình tự khởi đầu.

Nhân tố hữu ích khác mà có thể được sử dụng trong vector biểu hiện tái tổ hợp là trình tự tăng cường, mà được sử dụng để gia tăng sự phiên mã của ADN mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người bởi sinh vật nhân thực bậc cao. Nhiều trình tự tăng cường hiện đã được biết đến từ các gen của động vật có vú (ví dụ, globin, elastaza, albumin, α -fetoprotein và insulin). Tuy nhiên, thông thường, đoạn tăng cường từ virus tế bào có nhân thật được sử dụng. Các ví dụ bao gồm trình tự tăng cường SV40 đối với phía sau của nguồn gốc sao chép (bp 100-270), trình tự tăng cường của trình tự khởi đầu sớm cytomegalovirus, trình tự tăng cường polyoma ở phía sau của nguồn gốc sao chép và trình tự tăng cường adenovirus. Cũng xem ấn phẩm: Yaniv, 1982, Nature 297:17-18 đối với sự mô tả các nhân tố làm tăng cường của các trình tự khởi đầu của sinh vật nhân thực. Trình tự tăng cường có thể được tách thành vector ở vị trí 5' hoặc 3' vào trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, nhưng tốt hơn là được định vị ở vị trí 5' từ trình tự khởi đầu.

Các vector biểu hiện được sử dụng ở tế bào vật chủ có nhân thật (nấm men, nấm, côn trùng, thực vật, động vật, con người hoặc tế bào có nhân từ các sinh vật đa bào khác) cũng có thể chứa các trình tự cần thiết đối với sự kết thúc phiên mã và làm ổn định ARN thông tin. Các trình tự này có sẵn một cách thông thường từ các vùng không

được dịch mã 5' và thường là 3' của ADN hoặc ADN bổ trợ của sinh vật nhân thực hoặc virus. Các vùng này chứa các mảnh nucleotit được phiên mã như các mảnh được polyadenyl hóa trong phần không được dịch mã của ARN thông tin mã hóa kháng thể kháng IL-36R. Một thành phần kết thúc phiên mã hữu ích là vùng polyadenyl hóa hormon sinh trưởng bò. Xem công bố đơn sáng chế quốc tế số WO94/11026 và vector biểu hiện được bộc lộ trong đó. Theo một số phương án, các kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người có thể được biểu hiện bằng cách sử dụng hệ CHEF. (Xem, ví dụ US 5,888,809; nội dung của tài liệu này được đưa ra trong bản mô tả sáng chế này để tham khảo.)

Các tế bào chủ thích hợp để tạo dòng hoặc biểu hiện ADN trong vector theo sáng chế là tế bào chưa có nhân thật, nấm men hoặc tế bào của sinh vật nhân thực bậc cao được mô tả trên đây. Các sinh vật chưa có nhân thật thích hợp đối với mục đích này bao gồm vi khuẩn thực, như các vi khuẩn gram âm hoặc gram dương, ví dụ, Enterobacteriaceae như *Escherichia*, ví dụ, *E. coli*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, ví dụ, *Salmonella typhimurium*, *Serratia*, ví dụ, *Serratia marcescans*, và *Shigella*, cũng như Bacilli như *B. subtilis* và *B. licheniformis* (ví dụ, *B. licheniformis* 41 P được bộc lộ trong DD 266,710 được công bố ngày 12/04/1989), *Pseudomonas* như *P. aeruginosa*, và *Streptomyces*. Một vật chủ tạo dòng *E. coli* được ưu tiên là *E. coli* 294 (ATCC 31,446), mặc dù các chủng khác như *E. coli* B, *E. coli* X1776 (ATCC 31,537), và *E. coli* W3110 (ATCC 27,325) là thích hợp. Các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không nhằm mục đích hạn chế bởi các chủng vi sinh vật này.

Ngoài các sinh vật tiền nhân, các vi sinh vật nhân thực như nấm sợi hoặc nấm men là các vật chủ tạo dòng hoặc biểu hiện thích hợp đối với các vector mã hóa kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người. *Saccharomyces cerevisiae*, hoặc nấm men bánh mì chung, được sử dụng phổ biến nhất trong số các vi sinh vật vật chủ có nhân thật bậc thấp. Tuy nhiên, nhiều giống, loài và chủng khác là có bán sẵn trên thị trường và là hữu ích theo sáng chế, như *Schizosaccharomyces pombe*; các vật chủ *Kluyveromyces* như, ví dụ, *K. lactis*, *K. fragilis* (ATCC 12,424), *K. bulgaricus* (ATCC 16,045), *K. wickerhamii* (ATCC 24,178), *K. waltii* (ATCC 56,500), *K. drosophilum* (ATCC 36,906), *K. thermotolerans*, và *K. marxianus*; *Yarrowia* (EP 402,226); *Pichia*

pastors (EP 183,070); *Candida*; *Trichoderma reesia* (EP 244,234); *Neurospora crassa*; *Schwanniomyces* như *Schwanniomyces occidentalis*; và các nấm sợi như, ví dụ, *Neurospora*, *Penicillium*, *Tolypocladium*, và các vật chủ *Aspergillus* như *A. nidulans* và *A. niger*.

Các tế bào vật chủ thích hợp đối với sự biểu hiện của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được glycosyl hóa thu được từ các sinh vật đa bào. Các ví dụ về tế bào của động vật không có xương sống bao gồm các tế bào thực vật và côn trùng, bao gồm, ví dụ, nhiều chủng và biến thể baculovirus và tế bào vật chủ côn trùng cho phép tương ứng từ các vật chủ như *Spodoptera frugiperda* (bướm), *Aedes aegypti* (muỗi), *Aedes albopictus* (muỗi), *Drosophila melanogaster* (ruồi giấm), và *Bombyx mori* (sâu tơ). Nhiều chủng virus dùng cho sự lây truyền là có sẵn một cách phổ biến, ví dụ, chủng L-1 của *Autographa californica* NPV và chủng Bm-5 của *Bombyx mori* NPV, và các virus này có thể được sử dụng, đặc biệt là dùng cho sự lây truyền tế bào *Spodoptera frugiperda*.

Nuôi cấy tế bào thực vật của cây bông, ngô, khoai tây, đậu tương, thuốc lá cảnh, cà chua và thuốc lá cũng có thể được sử dụng làm vật chủ.

Theo khía cạnh khác, sự biểu hiện của kháng IL-36R được làm tương thích với người được thực hiện ở tế bào của động vật có xương sống. Sự nhân giống của tế bào của động vật có xương sống trong nuôi cấy (nuôi cấy mô) trở thành quy trình thông thường và các kỹ thuật là sẵn có một cách rộng rãi. Các ví dụ về các dòng tế bào của vật chủ động vật có vú hữu ích là dòng CV1 thận khỉ được biến nạp bởi SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651), dòng thận phôi của người (tế bào 293 hoặc 293 được tạo dưới dòng đối với sự phát triển trong nuôi cấy huyền phù, (Graham et al., 1977, J. Gen Virol. 36: 59), tế bào thận của chuột túi nhỏ (BHK, ATCC CCL 10), tế bào buồng trứng của chuột túi Trung quốc/-DHFR1 (CHO, Urlaub et al., 1980, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77: 4216; ví dụ, DG44), tế bào sertoli của chuột (TM4, Mather, 1980, Biol. Reprod. 23:243-251), tế bào thận của khỉ (CV1 ATCC CCL 70), tế bào thận của khỉ xanh châu Phi (VERO-76, ATCC CRL-1587), tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung của người (HELA, ATCC CCL 2), tế bào thận chó (MDCK, ATCC CCL 34), tế bào gan chuột nước (BRL 3A, ATCC CRL 1442), tế bào phôi của người (W138, ATCC CCL 75), tế

bào gan người (Hep G2, HB 8065), khối u vú của chuột (MMT 060562, ATCCCCL51), tế bào TR1 (Mather et al., 1982, *Annals N.Y. Acad. Sci.* 383: 44-68), tế bào MRC 5, tế bào FS4 và dòng tế bào ung thư gan của người (Hep G2).

Tế bào vật chủ được biến nạp với các vector biểu hiện hoặc tạo dòng được mô tả trên đây đối với việc tạo ra kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người và được nuôi cấy trong môi trường dinh dưỡng thông thường được biến đổi nếu thích hợp để cảm ứng trình tự khởi đầu, chọn lọc thể biến nạp hoặc khuếch đại các gen mã hóa các trình tự mong muốn.

Các tế bào vật chủ được sử dụng để tạo ra kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được mô tả theo sáng chế có thể được nuôi cấy trong nhiều môi trường. Các môi trường có bán sẵn trên thị trường như Ham's F10 (Sigma-Aldrich Co., St. Louis, Mo.), Minimal Essential Medium ((MEM), (Sigma-Aldrich Co.), RPMI-1640 (Sigma-Aldrich Co.), và Dulbecco's Modified Eagle's Medium ((DMEM), Sigma-Aldrich Co.) là thích hợp để nuôi cấy tế bào vật chủ. Ngoài ra, bất kỳ trong số các môi trường được mô tả trong một hoặc nhiều trong số Ham et al., 1979, *Meth. Enz.* 58: 44, Barnes et al., 1980, *Anal. Biochem.* 102: 255, US 4,767,704, US 4,657,866, US 4,927,762, US 4,560,655, US 5,122,469, WO 90/103430, và WO 87/00195 có thể được sử dụng làm môi trường nuôi cấy đối với các tế bào vật chủ. Bất kỳ trong số các môi trường này có thể được bổ sung nếu cần với các hormon và/hoặc các nhân tố phát triển khác (như insulin, transferin, hoặc nhân tố phát triển biểu bì), các muối (như natri clorua, canxi, magie và phosphat), các chất đệm (như HEPES), nucleotit (như adenosin và thymidin), các thuốc kháng sinh (như gentamicin), các yếu tố vi lượng (được xác định như các hợp chất vô cơ thường có mặt ở các nồng độ cuối cùng trong khoảng micromol) và glucoza hoặc nguồn năng lượng tương đương. Các thành phần bổ sung khác cũng có thể được bao gồm ở các nồng độ thích hợp mà đã được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các điều kiện nuôi cấy, như nhiệt độ, độ pH, và tương tự, được sử dụng trước với tế bào vật chủ được chọn dùng cho sự biểu hiện và sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi sử dụng các kỹ thuật tái tổ hợp, kháng thể có thể được tạo ra theo cách trong

nội bào, trong khe quanh tế bào chất hoặc được tiết một cách trực tiếp vào môi trường. Nếu kháng thể được tạo ra theo cách nội bào, thì tế bào có thể bị phá vỡ để giải phóng protein như bước thứ nhất. Mảnh vỡ dạng hạt, tế bào vật chủ hoặc các mảnh bị tan, có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng cách ly tâm hoặc siêu lọc. Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167 mô tả quy trình để phân lập kháng thể mà được tiết vào khe quanh tế bào chất của *E. coli*. Tóm lại, bột nhào tế bào được làm tan với sự có mặt của natri axetat (độ pH=3,5), EDTA, và phenylmetylsulfonylflorua (PMSF) trong khoảng 30 phút. Mảnh vỡ tế bào có thể được loại bỏ bằng cách ly tâm. Khi kháng thể được tiết vào môi trường, thì dịch nổi từ các hệ biểu hiện thứ nhất thường được cô đặc bằng cách sử dụng bộ lọc cô đặc protein có bán sẵn trên thị trường, ví dụ, thiết bị siêu lọc Amicon hoặc Millipore Pellicon. Chất ức chế proteaza như PMSF có thể được bao gồm trong bất kỳ trong số các bước trên đây để ức chế sự phân giải protein và thuốc kháng sinh có thể được bao gồm trong bất kỳ trong số các bước trên đây để ức chế sự phân giải protein và thuốc kháng sinh có thể được bao gồm để ngăn ngừa sự phát triển của các chất gây ô nhiễm ngẫu nhiên. Nhiều phương pháp có thể được sử dụng để phân lập kháng thể từ tế bào vật chủ.

Chế phẩm kháng thể được tạo ra từ tế bào có thể được tinh chế bằng cách sử dụng, ví dụ, sắc ký hydroxylapatit, điện di gel, thẩm tách và sắc ký ái lực, với sắc ký ái lực là kỹ thuật tinh chế thông thường. Khả năng thích hợp của protein A như phối tử ái lực phụ thuộc vào các loài và lớp kháng thể của miền globulin miễn dịch Fc bất kỳ mà có mặt trong kháng thể. Protein A có thể được sử dụng để tinh chế kháng thể mà được dựa trên các chuỗi nặng gamma1, gamma2, hoặc gamma4 của người (xem, ví dụ, ấn phẩm: Lindmark et al., 1983 J. Immunol. Meth. 62:1-13). Protein G là được giới thiệu đối với tất cả các lớp kháng thể của chuột và đối với gamma3 của người (xem, ví dụ ấn phẩm: Guss et al., 1986 EMBO J. 5:1567-1575). Chất nền mà ở đó phối tử ái lực được gắn vào thông thường nhất là agarosa, nhưng các chất nền khác là sẵn có. Các chất nền ổn định về mặt cơ học như thủy tinh lỗ được kiểm soát hoặc poly(styrenedivinyl)benzen cho phép tốc độ dòng chảy nhanh hơn và thời gian xử lý ngắn hơn mà có thể đạt được với agarosa. Khi kháng thể bao gồm miền C_{H3}, nhựa Bakerbond ABX™ (J. T. Baker, Phillipsburg, N.J.) là hữu ích đối với sự tinh chế. Các kỹ thuật đối với sự tinh chế protein như sự phân đoạn trên cột trao đổi ion, kết tinh ethanol, HPLC pha ngược, sắc

ký trên silic oxit, sắc ký trên heparin SEPHAROSE™ trên nhựa trao đổi anion hoặc cation (như cột axit polyaspartic), sắc ký tập trung, SDS-PAGE, và kết tủa amoni sulfat là cũng sẵn có phụ thuộc vào kháng thể được thu hồi.

Tiếp theo (các) bước tinh chế sơ bộ bất kỳ, hỗn hợp bao gồm kháng thể quan tâm và chất gây ô nhiễm có thể được cho vào sắc ký tương tác kỵ nước có độ pH thấp bằng cách sử dụng chất đệm rửa giải ở độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 4,5, thường được thực hiện ở các nồng độ muối thấp (ví dụ, khoảng từ 0 đến 0,25M muối).

Cũng được bao gồm là các axit nucleic mà lai trong các điều kiện nghiêm ngặt thấp, ôn hòa và cao, như được xác định theo sáng chế, với tất cả hoặc một phần (ví dụ, phần mã hóa vùng biến đổi) của trình tự nucleotit được đại diện bởi (các) trình tự polynucleotit được phân lập mà mã hóa kháng thể hoặc mảnh kháng thể theo sáng chế. Việc lai phân của axit nucleic lai thường có chiều dài ít nhất 15 (ví dụ, 20, 25, 30 hoặc 50) nucleotit. Việc lai phân của axit nucleic lai có ít nhất 80%, ví dụ, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 98%, so với trình tự của phần hoặc tất cả axit nucleic mã hóa polypeptit kháng IL-36R (ví dụ, vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc chuỗi nhẹ), hoặc bộ thể của nó. Việc lai axit nucleic thuộc loại được mô tả theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, như tạo dòng đoạn dò, đoạn môi, ví dụ, đoạn môi PCR hoặc đoạn dò chẩn đoán.

Sử dụng không nhằm mục đích điều trị

Các kháng thể được mô tả theo sáng chế là hữu ích làm các chất tinh chế ái lực. Trong quy trình này, các kháng thể được giữ cố định trên pha rắn như nhựa Protein A, bằng cách sử dụng các phương pháp đã được biết đến trong lĩnh vực này. Các kháng thể được giữ cố định được cho tiếp xúc với mẫu chứa IL-36R protein (hoặc mảnh của nó) được tinh chế và sau đó rửa phần mang bằng dung môi thích hợp mà sẽ loại bỏ hầu như tất cả các vật liệu trong mẫu ngoại trừ IL-36R protein, mà được gắn kết vào kháng thể được giữ cố định. Cuối cùng, rửa phần mang bằng dung môi thích hợp khác mà sẽ giải phóng IL-36R protein ra khỏi kháng thể.

Các kháng thể kháng IL-36R, ví dụ kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người, là cũng hữu ích trong các thử nghiệm chẩn đoán để dò và/hoặc định lượng IL-36R protein, ví dụ, dò sự biểu hiện IL-36R ở tế bào, mô hoặc huyết

thanh đặc hiệu. Các kháng thể kháng IL-36R có thể được sử dụng về mặt chẩn đoán, ví dụ, kiểm tra sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh như một phần của quy trình thử nghiệm lâm sàng để, ví dụ, xác định hiệu quả của chế độ điều trị và/hoặc ngăn ngừa đã nêu. Việc dò có thể được tạo thuận lợi bằng cách cặp đôi kháng thể kháng IL-36R. Vác ví dụ về các chất dò bao gồm các enzym khác nhau, nhóm lắp bộ phận giả, vật liệu huỳnh quang, vật liệu phát quang, vật liệu phát quang sinh học, vật liệu hoạt tính phóng xạ, kim loại phát ra positron bằng cách sử dụng chùm X quang phát ra positron khác nhau và ion kim loại thuận từ không có hoạt tính phóng xạ. Xem, ví dụ, US 4,741,900 đối với các ion kim loại mà có thể được tiếp hợp với các kháng thể để sử dụng trong chẩn đoán theo sáng chế.

Kháng thể kháng IL-36R có thể được sử dụng trong các phương pháp để chẩn đoán rối loạn kết hợp với IL-36R (ví dụ, rối loạn được đặc trưng bởi sự biểu hiện khác thường của IL-36R) hoặc để xác định nếu đối tượng có nguy cơ gia tăng của sự phát triển rối loạn kết hợp IL-36R. Các phương pháp này bao gồm việc cho mẫu sinh học từ đối tượng tiếp xúc với kháng thể IL-36R và do việc gắn kết của kháng thể với IL-36R. Thuật ngữ "mẫu sinh học" là để chỉ mẫu sinh học bất kỳ thu được từ cá thể, dòng tế bào, nuôi cấy mô hoặc nguồn tế bào khác biểu hiện hiệu lực IL-36R. Các phương pháp thu được sinh thiết mô và dịch thể từ động vật có vú là đã được biết đến trong lĩnh vực này.

Theo một số phương án, phương pháp còn bao gồm bước so sánh hàm lượng của IL-36R ở mẫu người bệnh với mẫu đối chứng (ví dụ, đối tượng mà không có rối loạn kết hợp với IL-36R) để xác định nếu người bệnh có rối loạn kết hợp với IL-36R và có nguy cơ phát triển rối loạn kết hợp với IL-36R.

Sẽ có lợi theo một số phương án, ví dụ, đối với mục đích chẩn đoán để đánh dấu kháng thể với phần có thể dò được. Nhiều chất đánh dấu có thể dò được là có sẵn, bao gồm các chất đồng vị phóng xạ, các chất đánh dấu huỳnh quang, các chất đánh dấu chất enzym và tương tự. Chất đánh dấu có thể được tiếp hợp một cách gián tiếp với kháng thể bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau đã được biết đến. Ví dụ, kháng thể có thể được tiếp hợp với biotin và bất kỳ trong số ba loại rộng chất đánh dấu được kể đến trên đây có thể được tiếp hợp với avidin, hoặc ngược lại. Biotin gắn kết một

cách chọn lọc với avidin và do đó, chất đánh dấu có thể được tiếp hợp với kháng thể theo cách gián tiếp này. Theo cách khác, để đạt được sự tiếp hợp gián tiếp của chất đánh dấu với kháng thể, kháng thể có thể được tiếp hợp với hapten nhỏ (như digoxin) và một trong số các loại chất đánh dấu khác nhau trên đây được tiếp hợp với kháng thể kháng hapten (ví dụ, kháng thể kháng digoxin). Do đó, việc tiếp hợp gián tiếp của chất đánh dấu với kháng thể có thể đạt được.

Các chất đánh dấu đồng vị phóng xạ lấy làm ví dụ bao gồm ^{35}S , ^{14}C , ^{125}I , ^3H , và ^{131}I . Kháng thể có thể được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, bằng cách sử dụng các kỹ thuật được mô tả trong, ví dụ, ấn phẩm: *Current Protocols in Immunology*, Volumes 1 và 2, 1991, Coligen et al., Ed. Wiley-Interscience, New York, N.Y., Pubs. Hoạt tính phóng xạ có thể được đo ví dụ, bằng cách đếm sự nhấp nháy.

Các chất đánh dấu huỳnh quang lấy làm ví dụ bao gồm các chất đánh dấu thu được từ chelat đất hiếm (europi chelat) hoặc fluorescein và các dẫn xuất của nó, rhodamin và các dẫn xuất của nó, dansyl, Lissamin, phycoerythrin, và Texas Red là có sẵn. Các chất đánh dấu huỳnh quang có thể được tiếp hợp với kháng thể qua các kỹ thuật đã được biết đến, như các kỹ thuật được bộc lộ trong *Current Protocols in Immunology*, chẳng hạn. Mức phát huỳnh quang có thể được định lượng bằng cách sử dụng huỳnh quang kế.

Có nhiều chất đánh dấu chất nền enzym được đặc trưng khác nhau đã được biết đến trong lĩnh vực này (xem ví dụ, US 4,275,149). Nói chung, enzym xúc tác sự thay đổi hóa học của các chất nền chromogen mà có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật khác nhau. Ví dụ, sự thay đổi có thể là sự thay đổi màu sắc trong chất nền mà có thể được đo về mặt phổ quang kế. Theo cách khác, enzym có thể làm thay đổi sự huỳnh quang hoặc phát quang bằng phản ứng hóa học của chất nền. Các kỹ thuật để định lượng sự thay đổi trong sự huỳnh quang được mô tả trên đây. Chất phát quang bằng phản ứng hóa học trở nên được kích thích về mặt điện nhờ phản ứng hóa học và sau đó có thể phát ra ánh sáng mà có thể được đo, bằng cách sử dụng thiết bị đo phát quang bằng phản ứng hóa học ví dụ, hoặc tăng năng lượng cho vật nhận huỳnh quang.

Các ví dụ về chất đánh dấu enzym bao gồm luciferaza như luciferaza đom đóm và luciferaza vi khuẩn (US 4,737,456), luciferin, 2,3-dihydrophthalazindion, malat

dehydrogenaza, ureaza, peroxidaza như horseradish peroxidaza (HRPO), phosphataza kiềm, β -galactosidaza, glucoamylaza, lysozym, sacarit oxidaza (như glucoza oxidaza, galactoza oxidaza và glucoza-6-phosphat dehydrogenaza), heterocyclic oxidaza (như uricaza và xanthin oxidaza), lactoperoxidaza, microperoxidaza và tương tự. Các kỹ thuật tiếp hợp enzym với các kháng thể được mô tả, ví dụ trong ấn phẩm: O'Sullivan et al., 1981, *Methods for the Preparation of Enzyme-antibody Conjugates for use in Enzyme Immunoassay*, in *Methods in Enzym.* (J. Langone & H. Van Vunakis, eds.), Academic press, N.Y., 73: 147-166.

Các ví dụ về các tổ hợp enzym-chất nền bao gồm, ví dụ: Horseradish peroxidaza (HRPO) với hydro peroxidaza làm chất nền, trong đó hydro peroxidaza oxy hóa tiền chất nhuộm như orthophenylen diamin (OPD) hoặc 3,3',5,5'-tetrametyl benzidin hydroclorua (TMB); phosphataza kiềm (AP) với para-Nitrophenyl phosphat như chất nền chromogen; và β -D-galactosidaza (β -D-Gal) với chất nền chromogen như p-nitrophenyl- β -D-galactosidaza hoặc chất nền flogen 4-metylbelloferyl- β -D-galactosidaza.

Nhiều tổ hợp enzym-chất nền khác là có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Để tham chiếu chung, xem US 4,275,149 và US 4,318,980.

Theo phương án khác, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được sử dụng không đánh dấu và được phát hiện bằng kháng thể được đánh dấu mà gắn kết kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Các kháng thể được mô tả theo sáng chế có thể được dùng trong phương pháp thử nghiệm đã được biết đến bất kỳ, như thử nghiệm gắn kết cạnh tranh, thử nghiệm xăng đuych trực tiếp và gián tiếp và các thử nghiệm kết tủa miễn dịch. xem, ví dụ, Zola, Các kháng thể đơn dòng: *A Manual of Techniques*, pp. 147-158 (CRC Press, Inc. 1987).

Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để ức chế việc gắn kết của phối tử với thụ thể IL-36. Các phương pháp này bao gồm bước dùng kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó cho tế bào (ví dụ, tế bào động vật có vú) hoặc môi trường tế bào, trong đó việc dẫn truyền qua trung gian bởi thụ thể IL-36 là được ức chế. Các phương pháp này có thể được

thực hiện *in vitro* hoặc *in vivo*. Thuật ngữ “môi trường tế bào” là để chỉ mô, môi trường hoặc chất nền ngoại bào bao quanh tế bào. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được dùng cho môi trường tế bào của tế bào theo cách mà kháng thể hoặc mảnh có khả năng gắn kết với các phân tử IL-36R bên ngoài và xung quanh tế bào, do đó, ngăn ngừa việc gắn kết của phối tử IL-36 với thụ thể của nó.

Kit chẩn đoán

Kháng thể kháng IL-36R có thể được sử dụng trong kit chẩn đoán, nghĩa là tổ hợp được đóng gói chứa thuốc thử với lượng định trước với các hướng dẫn để xác định thử nghiệm chẩn đoán. Khi kháng thể được đánh dấu bằng enzym, thì kit có thể bao gồm các chất nền và đồng nhân tố được đòi hỏi bởi enzym như tiền chất chất nền mà tạo ra chromophore hoặc flophore dò. Ngoài ra, các chất phụ gia khác có thể được bao gồm như các chất làm ổn định, chất đệm (ví dụ chất đệm phong bế hoặc chất đệm làm tan) và tương tự. Lượng tương đối của các thuốc thử khác nhau có thể thay đổi một cách rộng rãi để tạo ra các nồng độ trong dung dịch thuốc thử mà hầu như tối ưu tính nhạy của thử nghiệm. Các thuốc thử có thể được cung cấp như bột khô, thường được làm khô lạnh, bao gồm các tá dược mà đối với sự hòa tan sẽ tạo ra dung dịch thuốc thử có nồng độ thích hợp.

Sử dụng nhằm mục đích điều trị

Theo phương án khác, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được bộc lộ theo sáng chế là hữu ích trong điều trị các rối loạn khác nhau kết hợp với sự biểu hiện của IL-36R như được mô tả theo sáng chế. Các phương pháp điều trị rối loạn kết hợp với IL-36R bao gồm cho đối tượng cần điều trị này dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc chất được dùng bằng các phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm dùng ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong màng bụng, trong phổi và trong mũi và, nếu muốn đối với việc điều trị ngăn chặn miễn dịch cục bộ, dùng trong vùng thương tổn (bao gồm làm tràn ngập hoặc theo cách khác cho mảnh ghép tiếp xúc với kháng thể trước khi ghép). Kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người hoặc chất có thể được dùng, ví dụ, như truyền hoặc dùng liều cao. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong

tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng hoặc dưới da. Ngoài ra, kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người được dùng một cách thích hợp bằng cách truyền xung, đặc biệt là với việc giảm liều của kháng thể. Theo một khía cạnh, việc dùng liệu là được thực hiện bằng cách tiêm, tốt nhất là tiêm trong tĩnh mạch hoặc dưới da, phụ thuộc riêng phần vào việc có hay không việc dùng cấp hoặc mạn tính.

Đối với việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh, liều thích hợp của kháng thể sẽ phụ thuộc vào nhiều nhân tố như loại bệnh được điều trị, như được xác định trên đây, tính trầm trọng và tiến trình của bệnh, liệu có hay không kháng thể được dùng nhằm mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị, liệu pháp điều trị trước, lịch sử lâm sàng của người bệnh và đáp ứng với kháng thể, và ý muốn của bác sỹ điều trị. Kháng thể được dùng một cách thích hợp cho người bệnh ở một thời điểm hoặc trong phác đồ điều trị.

Phụ thuộc vào loại và sự trầm trọng của bệnh, khoảng từ 1 μ g/kg đến 20mg/kg (ví dụ, từ 0,1 đến 15mg/kg) kháng thể là liều ứng cử khởi mào để dùng cho người bệnh, liệu có hay không, ví dụ, theo một hoặc nhiều lần dùng riêng biệt hoặc truyền liên tục. Liều hằng ngày thông thường có thể nằm trong khoảng từ 1 μ g/kg đến 100mg/kg hoặc lớn hơn, phụ thuộc vào các nhân tố được kể đến trên đây. Đối với việc dùng lặp lại trong vài ngày hoặc lâu hơn, phụ thuộc và tình trạng bệnh, việc điều trị được duy trì cho đến khi sự ngăn chặn triệu chứng bệnh mong muốn xảy ra. Tuy nhiên, các chế độ liều khác có thể là hữu ích. Tiến trình của liệu pháp này được kiểm soát một cách dễ dàng bằng các kỹ thuật và thử nghiệm thông thường. Chế độ liều lấy làm ví dụ là chế độ được bộc lộ trong công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 94/04188.

Thuật ngữ “sự ngăn chặn” được sử dụng theo sáng chế là giống như “sự cải thiện” và “sự làm giảm” bằng phương tiện làm giảm một hoặc nhiều đặc điểm của bệnh.

Chế phẩm kháng thể sẽ được bào chế, phân liều và được dùng theo cách thích hợp với thực tiễn thuốc tốt. Các nhân tố đối với việc xem xét theo sáng chế bao gồm rối loạn được điều trị, động vật có vú cụ thể được điều trị, tình trạng bệnh lâm sàng của người bệnh riêng rẽ, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối chất, phương pháp dùng, chế độ dùng và các nhân tố khác đã được biết đến đối với bác sỹ. "Lượng hữu

hiệu về mặt điều trị" của kháng thể được dùng sẽ được quản lý bởi các xem xét này và lượng tối thiểu cần thiết để ngăn ngừa, làm giảm hoặc điều trị rối loạn kết hợp với sự biểu hiện IL-36R.

Kháng thể không cần được, nhưng tùy ý, được bào chế với một hoặc nhiều chất hiện nay được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn. Lượng hữu hiệu của các chất khác phụ thuộc vào lượng kháng thể kháng IL-36R23p19 được làm tương thích với người có mặt trong chế phẩm, loại rối loạn và điều trị và các nhân tố khác được mô tả trên đây. Thông thường, được sử dụng trong cùng liều và với đường dùng như được sử dụng theo sáng chế trước hoặc khoảng từ 1 đến 99% liều được dùng trước đây.

Dược phẩm và việc dùng dược phẩm này

Dược phẩm bao gồm chất gắn kết IL-36R (ví dụ, kháng thể kháng IL-36R) có thể được dùng cho đối tượng có hoặc ở nguy cơ có rối loạn miễn dịch, rối loạn hô hấp hoặc bệnh ung thư. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng chất gắn kết IL-36R (ví dụ, kháng thể kháng IL-36R) để sản xuất thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh ung thư, rối loạn hô hấp hoặc rối loạn miễn dịch. Thuật ngữ "đối tượng" như được sử dụng theo sáng chế có nghĩa là đối tượng mắc bệnh là động vật có vú bất kỳ mà trong đó chất gắn kết IL-36R có thể được dùng, bao gồm, ví dụ, động vật có vú là con người và không phải con người, như động vật linh trưởng, bộ gặm nhấm và chó. Các đối tượng được dự định một cách cụ thể đối với việc điều trị bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả theo sáng chế bao gồm con người. Các kháng thể hoặc các chất có thể được dùng riêng hoặc kết hợp với dược phẩm khác để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn miễn dịch, rối loạn hô hấp hoặc bệnh ung thư. Các dược phẩm này mà có thể được dùng kết hợp với các kháng thể hoặc chất bao gồm methotrexat (MTX) và chất điều biến miễn dịch ví dụ các kháng thể hoặc các phân tử nhỏ.

Các ví dụ về các kháng thể để sử dụng trong đó các dược phẩm này là các dược phẩm mà bao gồm kháng thể hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 1 đến 10. Các ví dụ về kháng thể để sử dụng trong các dược phẩm này cũng là các kháng thể mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID

NO: từ 11 đến 20.

Các ví dụ khác về các kháng thể để sử dụng trong đó các dược phẩm cũng là các dược phẩm mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nhẹ của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 76 đến 86. Các kháng thể được ưu tiên để sử dụng trong các dược phẩm cũng là các kháng thể mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc mảnh kháng thể có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: từ 87 đến 101.

Các ví dụ khác về các kháng thể để sử dụng trong các dược phẩm là các kháng thể mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người hoặc mảnh kháng thể có vùng biến đổi chuỗi nhẹ và vùng biến đổi chuỗi nặng của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 77 và 89, SEQ ID NO: 80 và 88, SEQ ID NO: 80 và 89, SEQ ID NO: 77 và 87, SEQ ID NO: 77 và 88, SEQ ID NO: 80 và 87, SEQ ID NO: 86 và 100, SEQ ID NO: 85 và 101, hoặc SEQ ID NO: 85 và 10.

Các ví dụ khác về các kháng thể để sử dụng trong các dược phẩm cũng là các kháng thể mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người có trình tự axit amin vùng chuỗi nhẹ của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 115, 118, 123 hoặc 124. Các kháng thể được ưu tiên để sử dụng trong các dược phẩm cũng là các kháng thể mà bao gồm kháng thể được làm tương thích với người trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi nặng của trình tự bất kỳ trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO: 125, 126, 127, 138 hoặc 139.

Các ví dụ khác về các kháng thể để sử dụng trong các dược phẩm cũng là các kháng thể mà bao gồm Kháng thể B1, Kháng thể B2, Kháng thể B3, Kháng thể B4, Kháng thể B5, Kháng thể B6, Kháng thể C1, Kháng thể C2 hoặc Kháng thể C3.

Các hệ phân phối khác nhau là đã được biết đến và có thể được sử dụng để dùng chất gắn kết IL-36R. Các phương pháp đưa vào bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở đường trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, màng cứng và qua đường miệng. Chất gắn kết IL-36R có thể được dùng, ví dụ bằng cách dùng liều cao hoặc tiêm và có thể được dùng cùng với hoạt chất về mặt sinh học khác như các chất hóa trị liệu. Việc dùng có thể là toàn thân hoặc cục bộ. Theo các phương

án được ưu tiên, việc dùng là tiêm dưới da. Dược phẩm dùng cho việc tiêm này có thể được bào chế ví dụ trong ống tiêm được làm đầy trước mà có thể được dùng một lần hằng tuần khác.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm chứa chất gắn kết IL-36R được dùng bằng cách tiêm, bằng ống thông dò, bằng thuốc đạn hoặc bằng mảnh ghép, mảnh ghép được làm từ vật liệu xốp, không xốp hoặc gelatin, bao gồm màng như màng sialastic hoặc sợi. Thông thường, khi dùng dược phẩm, vật liệu mà ở đó kháng thể kháng IL-36R hoặc chất không hấp thụ được sử dụng.

Theo phương án khác, kháng thể kháng IL-36R hoặc chất được phân phối trong hệ giải phóng có kiểm soát. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem, ví dụ, ấn phẩm: Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533; Sefton, 1989, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201; Buchwald et al., 1980, *Surgery* 88:507; Saudek et al., 1989, *N. Engl. J. Med.* 321:574). Theo phương án khác, vật liệu polyme có thể được sử dụng. (Xem ví dụ ấn phẩm: *Medical Applications of Controlled Release* (Langer và Wise eds., CRC Press, Boca Raton, Fla., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design và Performance* (Smolen và Ball eds., Wiley, New York, 1984); Ranger và Peppas, 1983, *Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61. See also Levy et al., 1985, *Science* 228:190; During et al., 1989, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard et al., 1989, *J. Neurosurg.* 71:105.) Các hệ giải phóng có kiểm soát khác được mô tả, ví dụ, trong ấn phẩm Langer, trên đây.

Chất gắn kết IL-36R (ví dụ, kháng thể kháng IL-36R) có thể được dùng như các dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu về mặt điều trị của chất gắn kết và một hoặc nhiều thành phần tương thích dược khác.

Theo phương án cụ thể, dược phẩm được bào chế theo các quy trình thông thường như dược phẩm được làm thích ứng để dùng trong tĩnh mạch hoặc dưới da cho con người. Thông thường, dược phẩm để dùng bằng cách tiêm là các dung dịch trong chất đệm trong nước đẳng trương vô trùng. Nếu cần, dược phẩm cũng có thể bao gồm chất làm ổn định và thuốc gây mê cục bộ như lignocain để làm dịu chứng đau ở vị trí tiêm. Thông thường, các thành phần được cung cấp một cách riêng biệt hoặc được trộn cùng với nhau ở dạng liều đơn vị, ví dụ, bột làm khô lạnh hoặc chất cô đặc không chứa

nước trong vật chứa kín như ống thuốc tiêm hoặc túi cho biến lượng hoạt chất. Nếu được phẩm được dùng bằng cách truyền, thì nó có thể được phân tán với chai truyền chứa nước dùng trong được phẩm vô trùng hoặc nước muối. Nếu được phẩm được dùng bằng cách tiêm, thì ống thuốc tiêm chứa nước vô trùng để tiêm hoặc nước muối có thể được cung cấp sao cho các thành phần có thể được trộn trước khi dùng.

Hơn nữa, được phẩm có thể được cung cấp như kit được phẩm bao gồm (a) vật chứa chứa chất gắn kết IL-36R (ví dụ, kháng thể kháng IL-36R) ở dạng được làm đông khô và (b) vật chứa thứ hai chứa chất pha loãng được dụng (ví dụ, nước vô trùng) để tiêm. Chất pha loãng được dụng có thể được sử dụng để hoàn nguyên hoặc pha loãng kháng thể kháng IL-36R hoặc chất được làm khô lạnh. Được kết hợp một cách tùy ý với (các) vật chứa này có thể là sự thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan nhà nước điều hòa sự sản xuất, sử dụng hoặc bán được phẩm hoặc các sản phẩm sinh học, mà thông báo các phản chiếu chấp thuận bởi hãng sản xuất, sử dụng hoặc bán để dùng cho con người.

Lượng chất gắn kết IL-36R (ví dụ, kháng thể kháng IL-36R) mà là hữu hiệu trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư có thể được xác định bằng các kỹ thuật lâm sàng tiêu chuẩn. Ngoài ra, các thử nghiệm *in vitro* tùy ý có thể được dùng để trợ giúp việc nhận dạng các khoảng liều tối ưu. Liều chính xác được dùng trong được phẩm cũng sẽ phụ thuộc vào đường dùng và giai đoạn rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư, và sẽ được quyết định theo sự phát xét của bác sĩ và mỗi trường hợp của người bệnh. Các liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều thu được từ các hệ thử nghiệm mô hình *in vitro* hoặc động vật.

Thông thường, liều của kháng thể kháng IL-36R hoặc chất gắn kết IL-36R được dùng cho người bệnh mắc rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư biểu hiện IL-36R thường nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng của đối tượng. Liều được dùng cho đối tượng là nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 50 mg/kg, khoảng từ 1mg/kg đến 30 mg/kg, khoảng từ 1mg/kg đến 20 mg/kg, khoảng từ 1mg/kg đến 15 mg/kg, hoặc khoảng từ 1mg/kg đến 10 mg/kg thể trọng của đối tượng.

Các liều lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, từ 1ng/kg đến 100 mg/kg. Theo một số phương án, liều là khoảng 0,5mg/kg, khoảng 1mg/kg, khoảng 2

mg/kg, khoảng 3 mg/kg, khoảng 4 mg/kg, khoảng 5 mg/kg, khoảng 6 mg/kg, khoảng 7 mg/kg, khoảng 8 mg/kg, khoảng 9 mg/kg, khoảng 10 mg/kg, khoảng 11 mg/kg, khoảng 12 mg/kg, khoảng 13 mg/kg, khoảng 14 mg/kg, khoảng 15 mg/kg hoặc khoảng 16 mg/kg. Liều có thể được dùng ví dụ, hằng ngày, một lần/tuần (hằng tuần), hai lần /tuần, ba lần/tuần, bốn lần /tuần, năm lần/tuần, sáu lần/tuần, hằng hai tuần hoặc hằng tháng, hằng hai tháng hoặc hằng ba tháng. Theo phương án cụ thể, liều là khoảng 0,5mg/kg/tuần, khoảng 1 mg/kg/tuần, khoảng 2 mg/kg/tuần, khoảng 3 mg/kg/tuần, khoảng 4 mg/kg/tuần, khoảng 5 mg/kg/tuần, khoảng 6 mg/kg/tuần, khoảng 7 mg/kg/tuần, khoảng 8 mg/kg/tuần, khoảng 9 mg/kg/tuần, khoảng 10 mg/kg/tuần, khoảng 11 mg/kg/tuần, khoảng 12 mg/kg/tuần, khoảng 13 mg/kg/tuần, khoảng 14 mg/kg/tuần, khoảng 15 mg/kg/tuần hoặc khoảng 16 mg/kg/tuần. Theo một số phương án, liều nằm trong khoảng từ 1mg/kg/tuần đến 15 mg/kg/tuần.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm chất gắn kết IL-36R còn có thể bao gồm chất điều trị, được tiếp hợp hoặc không được tiếp hợp với chất gắn kết. Kháng thể kháng IL-36R hoặc chất gắn kết IL-36R có thể được đồng dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị để điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn miễn dịch hoặc bệnh ung thư.

Việc dùng liệu pháp điều trị tổ hợp này có thể có tác dụng bổ sung hoặc hiệp đồng đối với các tham số bệnh (ví dụ, mức trầm trọng của triệu chứng, số lượng triệu chứng hoặc tần số tái phát).

Đối với các chế độ điều trị đối với việc dùng tổ hợp, theo phương án cụ thể, kháng thể kháng IL-36R hoặc chất gắn kết IL-36R được dùng một cách đồng thời với chất điều trị. Theo phương án cụ thể khác, chất điều trị được dùng trước hoặc sau khi dùng kháng thể kháng IL-36R hoặc chất gắn kết IL-36R, ít nhất một giờ và đến vài tháng, ví dụ ít nhất một giờ, năm giờ, 12 giờ, một ngày, một tuần, một tháng hoặc ba tháng, trước hoặc sau khi dùng kháng thể kháng IL-36R hoặc chất gắn kết IL-36R.

Vật phẩm sản xuất

Theo khía cạnh khác, vật phẩm sản xuất chứa các vật liệu hữu ích để điều trị các rối loạn được mô tả trên đây là được bao gồm. Vật phẩm sản xuất bao gồm vật chứa và chất đánh dấu. Các vật chứa thích hợp bao gồm, ví dụ, chai, lọ nhỏ, ống tiêm và ống

dẫn thử nghiệm. Các vật chứa có thể được tạo thành từ nhiều vật liệu như thủy tinh và chất dẻo. Vật chứa giữ được phẩm mà là hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh và có thể có lối vào vô trùng. Ví dụ, vật chứa có thể là túi dung dịch trong tĩnh mạch hoặc lọ nhỏ có nắp có thể xuyên qua bằng kim tiêm dưới da. Hoạt chất trong dược phẩm là kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người. Chất đánh dấu trên hoặc kết hợp với vật chứa cho biết rằng dược phẩm được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lựa chọn. Vật phẩm sản xuất còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai bao gồm chất đệm dược phẩm, như nước muối đệm phosphat, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Dược phẩm còn có thể bao gồm các vật liệu mong muốn từ thương mại và quan điểm của người sử dụng, bao gồm các chất đệm, chất pha loãng, bộ lọc, kim tiêm, ống tiêm và vật lồng vào gói với các hướng dẫn để sử dụng.

Sáng chế còn được mô tả trong các ví dụ sau đây, mà không nhằm mục đích giới hạn phạm vi theo sáng chế.

Các kháng thể theo sáng chế còn được mô tả trong các Ví dụ dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Nhận dạng kháng thể của người kháng IL-36R

Nhiều chủng chuột được gây miễn dịch với IL-36R của người được tạo ra theo cách tái tổ hợp (ECD – miền ngoại bào: các axiti amin từ 20 đến 332 của Genbank Accession #NP_003845) protein và mà tạo ra đáp ứng độ chuẩn mạnh xét đến sự sinh ra thể lai truyền thống. Các sản phẩm dung hợp tạo ra sự gắn kết mạnh với IL-36R của người (ECD) mà không gắn kết với IL-1R1 của người (thành viên của họ IL-1R có liên quan nhiều nhất) được tạo dưới đơn dòng và sàng lọc lại. Nhiều thể lai được nhận dạng để thu được các kháng thể đơn dòng mà được gắn kết và làm trung hòa dẫn truyền từ IL-36R (xem các ví dụ 2, 3, và 4). Miền biến đổi được tạo dòng từ các thể lai bằng cách sử dụng các tập hợp đoạn mồi PCR tiêu chuẩn. Miền biến đổi và CDR đặc hiệu của các kháng thể đơn dòng đại diện được mô tả trên đây. Tất cả trong số các kháng thể này được nghịch chuyển thành các kháng thể khảm gồm có miền biến đổi của chuột trên miền cố định của người (hu IgG1KO / kappa). hu IgG1KO (bất hoạt) có hai đột biến thay thế (Leu234Ala và Leu235Ala) mà loại trừ hoạt tính ADCC và CDC bằng cách làm giảm chức năng tác quan như FcγR và bỏ thể gắn kết. Miền biến

đôi của các kháng thể của chuột và khảm là giống nhau. Các kháng thể khảm được sinh ra để xác nhận chức năng của kháng thể và để bảo đảm trình tự miền biến đổi chính xác đã thu được.

Ví dụ 2: Các ái lực gắn kết phân tử của kháng thể của người kháng IL-36R của chuột được nhận dạng

A) Các ái lực động học và gắn kết của các kháng thể kháng IL-36R gắn kết với IL-36R tái tổ hợp của người được đo bằng cách sử dụng Proteon (Bio-Rad, Hercules, CA) bằng cách sử dụng vật liệu được tạo ra từ thể lai tiếp theo tinh chế cột đơn lẻ. Các ái lực gắn kết của tất cả các đoạn dẫn đầu của chuột với IL-36R của người xảy ra ở nồng độ phủ bề mặt IL-36R đơn lẻ được ước lượng là $<100\text{pM}$. Các ái lực gắn kết của các kháng thể của chuột với IL-36R của người xảy ra ở 7 mật độ bề mặt khác nhau (fit tổng thể) là được thể hiện trong Bảng 1. Việc gắn kết của các IgG khảm kháng IL36R là tương đương với các đoạn dẫn đầu của chuột tương ứng.

Bảng 1: Ái lực gắn kết của kháng thể của người kháng IL-36R của chuột.

Dẫn đầu	K_D gắn kết (pM)
Chuột 73C5	57
Chuột 73F6	25
Chuột 78C8	63
Chuột 81A1	16
Chuột 81B4	24
Chuột 33D10	9

B) Tính chọn lọc phân tử trong IL-36R của chuột và IL-1R1 của người

Các kháng thể kháng IL-36R của chuột và khảm cũng được tiêm qua bề mặt IL-36R của chuột hoặc IL-1R1 của người ở nồng độ 100nM . Tín hiệu gắn kết với IL-36R của chuột và với IL-1R1 của người đối với các kháng thể này được đo bằng cách sử dụng Fortebio Octet (Fortebio, Menlo Park, CA) là bằng không, mà cho biết các kháng thể này gắn kết một cách chọn lọc với IL-36R của người. Việc gắn kết của kháng thể kháng IL-36R với IL-36R của người cũng được phân tích với sự có mặt của 50% huyết thanh của người và không có tác dụng đáng kể của huyết thanh đối với tốc độ gắn kết được quan sát chứng minh tính đặc hiệu ở mức cao.

Ví dụ 3: Hiệu lực của kháng thể của người kháng IL-36R của chuột và khảm trong các thử nghiệm chức năng người và cynomolgus

Phương pháp: Thử nghiệm giải phóng tế bào NCI/ADR-RES của người NFκB/xytokin

Thuốc thử:

R&D Systems: rh IL36β được cắt cụt

R&D Systems: rh IL36γ được cắt cụt

R&D Systems: rh IL36α được cắt cụt:

MA6000 Phospho- NFκB (Ser536) Whole Cell Lysate Kit

Meso Scale Diagnostics, LLC

Thử nghiệm MSD ELISA 96 giếng 4 điểm của người

Meso Scale Diagnostics, LLC

Tế bào NCI/ADR-RES được phủ ở 45000 tế bào/giếng, trong môi trường RPMI với 0,25% huyết thanh trong đĩa 96 giếng. Một đĩa được dùng đối với sự phân tích pNFκB và đĩa khác đối với sự giải phóng xytokin. Sau đó, ủ các đĩa qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Các phối tử (IL36α, β, hoặc γ) và các kháng thể được pha loãng ở 4 nồng độ mong muốn trong môi trường không chứa huyết thanh (SS). Các chất đối kháng (kháng thể) được bổ sung vào tế bào trước phối tử. Đối với pNFκB: các phối tử tế bào NCI +/- và chất đối kháng được ủ trong 1 giờ, 37°C, 5% CO₂. Sau đó, hút môi trường và làm tan tế bào trong 100μl/giếng chất đệm làm tan tế bào hoàn chỉnh trên nước đá 30 phút. Sau đó, ly tâm phần tan ở 2500 vòng/phút, 20 phút, 4°C, và được chuyển vào đĩa MSD ELISA được thử nghiệm đối với pNFκB như phương pháp của nhà sản xuất. Đối với sự giải phóng xytokin: từ 18 đến 24 giờ sau khi kích thích, dịch nổi được chuyển vào đĩa MSD ELISA và được thử nghiệm đối với xytokin như theo phương pháp của nhà sản xuất.

Phương pháp: pNFκB (S536) MSD ELISA đối với tế bào BaF/3 Cynomolgus IL-36R

Tế bào BaF/3 cynomolgus IL-36R được phủ ở 90.000 tế bào/giếng trong môi trường SS trogn đĩa 96 giếng. Thêm 100ul môi trường vào các giếng đối chứng. Các chất đối kháng (kháng thể) được pha loãng ở 4 nồng độ mong muốn và thêm 50μl vào mỗi giếng. Các phối tử (IL36α, β hoặc γ) được pha loãng ở 4 nồng độ mong muốn trong môi trường SS và thêm và 50μl và mỗi giếng (đối với thể tích cuối cùng 200μl).

Ủ các đĩa trong 15 phút, 37°C, 5% CO₂. Ly tâm nhanh các đĩa, hút môi trường và làm tan tế bào trong 100µl/giếng chất đệm tan hoàn chỉnh (xem phương pháp MSD pNFκB) và ủ trên nước đá 30 phút. Sau đó, ly tâm phần tan ở 2500 vòng/phút, 20 phút, 4°C và chuyển vào đĩa MSD ELISA. Sau đó, đánh giá các phần tan đối với hoạt tính pNFκB bằng cách sử dụng kit MSD như được mô tả trên đây.

Kết quả: các kết quả IC₉₀ đối với kháng thể của người kháng IL-36R của chuột trong các thử nghiệm chức năng của người (sự giải phóng pNFκB và xytokin) và thử nghiệm chức năng cynomolgus (pNFκB) với các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 2. Các kết quả IC₉₀ đối với các kháng thể của người kháng IL-36R khảm trong các thử nghiệm chức năng của người (sự giải phóng pNFκB và xytokin) và thử nghiệm chức năng cynomolgus (pNFκB) với các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 2: Khả năng của các kháng thể của chuột trong các thử nghiệm tế bào chức năng (các đối chứng lớp kháng thể đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với mẫu)

NCI/ADR-RES		33D10	73C5	73 F6 F8	76E 10E 8	78C 8D1	81A 1D1	81B4 E11	89A12 B8	172C8 B12	67E7E 8
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	1,7	3,4	2,8	ND	5,8	2,7	1,7	ND	ND	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	1,3	3,4	3	ND	6,8	4,2	1,4	ND	ND	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	1,1	2,5	1,5	1,9	4,6	2,2	1,2	145	3,8	>67
GM-CSF	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,8	4,8	5,9	ND	7,1	1,2	0,8	ND	ND	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,6	1,4	1,7	ND	2	1,2	0,3	ND	ND	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,5	2	1,4	ND	1,7	0,7	0,4	ND	ND	ND
IL-6	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,8	19	19	ND	14	17	0,8	ND	ND	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,5	3,8	5,1	ND	5,8	5,3	0,3	ND	ND	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,3	1,9	2,2	ND	1,3	0,8	0,2	ND	ND	ND
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,6	3,3	3,2	ND	4,7	1,9	0,7	ND	ND	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,6	0,6	0,8	ND	1,1	0,5	0,2	ND	ND	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,5	1,4	0,9	ND	1,4	0,5	0,3	ND	ND	ND

BaF cyno											
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	>400 0	0,2	0,5	>40 00	1	0,6	2,4	>400 0	>400 0	>400 0
	trun-IL-36b IC90 (nM)	>333	1,6	0,7	>33 3	2,1	0,9	3,5	>333	>333	>333
	trun-IL-36g IC90 (nM)	>333	1,5	0,8	>33 3	1,5	1	5,1	>333	>333	>333

Bảng 3: Khả năng của các kháng thể khảm trong các thử nghiệm tế bào chức năng (các đối chứng lớp kháng thể đã chứng minh không có sự ức chế về hoạt tính ở nồng độ cao nhất đối với các mẫu)

NCI/ADR-RES		C33D10	C73C5	C81B4
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	1,9	2,1	1,3
	trun-IL-36b IC90 (nM)	2	0,9	0,9
	trun-IL-36g IC90 (nM)	1,3	1,8	0,4
GM-CSF	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,3	0,9	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,3	1,1	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,3	0,7	ND
IL-6	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,4	2,1	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,6	6,7	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,7	6	ND
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,4	0,7	0,4
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,3	0,4	0,1
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,2	0,4	0,1
TNFα	trun-IL-36a IC90 (nM)	2,4	2,5	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,9	7,9	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,6	1,3	ND
BaF cyno				-
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	ND	1,2	42
	trun-IL-36b IC90 (nM)	ND	4,1	48
	trun-IL-36g IC90 (nM)	ND	4,3	28

Ví dụ 4: Sự gắn kết của kháng thể của người kháng IL-36R của chuột với IL-36R của người biểu hiện tế bào

Phương pháp gắn kết của các kháng thể theo tế bào kế dòng chảy

Tế bào HEK293 được lây truyền với IL-36R có chiều dài đầy đủ của người hoặc tế bào NCI/ADR-RES được chuyển qua trong 24 giờ trước khi nhuộm. Loại bỏ tế bào ra khỏi bình thót cổ bằng cách rửa bằng 10ml 5mM EDTA trong PBS và sau đó ủ ở 37°C trong 10 phút với 10ml bổ sung của 5mM EDTA và 2,5ml Accumax để khử nhóm/phân tán tế bào. Các kháng thể sau đó được pha loãng bằng các nồng độ được xác định trong PBS + 2% BSA, và ủ tế bào trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, rửa lượng dư kháng thể bằng cách bổ sung 200µl PBS và sau đó ly tâm. Sau đó, thuốc thử thứ cấp được bổ sung vào ở 50µl/giếng và ủ tế bào trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rửa như trên đây. Tạo huyền phù lại tế bào trong 200µl PBS và phân tích bằng tế bào kế dòng chảy. Việc gắn kết EC₅₀ đối với các kháng thể của người kháng IL-36R của chuột gắn kết với IL-36R của người HEK thể lây truyền được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Tạo dòng	EC ₅₀ (M) gắn kết với tế bào HEK-IL-36R
33D10	4,748e-010
67E7	5,321e-010
73F6	7,456e- 010
76E10	4,257e-010
78C8	5,289e-010
81A1	2,795e-010
81B4	3,016e-010
89A12	6,089e-010

Ví dụ 5: Việc tạo ra các kháng thể IL-36R được làm tương thích với người

Để làm giảm tính sinh miễn dịch hiệu lực sau khi dùng ở người, các kháng thể đơn dòng 81B4 và 73C5 của người kháng IL-36R của chuột được ‘được làm tương thích với người’ qua quy trình xác định và sàng lọc. Các trình tự khung của người được chọn đối với các đoạn dẫn đầu của chuột dựa trên tính tương đồng khung, cấu trúc CDR, gốc tiêu chuẩn được bảo tồn, bề mặt được bảo tồn đóng gói các gốc và các tham số khác. Sự thay thế đặc hiệu của gốc axit amin ở các vị trí khung này có thể cải

thiện các khía cạnh khác nhau của hiệu suất kháng thể bao gồm ái lực và/hoặc độ ổn định gắn kết, mà chứng minh trong các kháng thể được làm tương thích với người được tạo ra bởi "sự trao đổi trực tiếp" của các CDR hoặc HVL vào các vùng khung dòng mầm của người. Các Fab mà thể hiện sự gắn kết tốt hơn hoặc bằng nhau và sự biểu hiện được cải thiện như so với Fab gốc khám được chọn đối với sự mô tả đặc điểm tiếp. Các vùng biến đổi được làm tương thích với người đại diện đối với kháng thể 81B4 và 73C5 được thể hiện phần đặc hiệu. Theo cách này, Kháng thể B1 kháng Kháng thể B6 là các kháng thể được làm tương thích với người thu được từ kháng thể 81B4 của chuột (được tạo dòng vào khung IgG1KO của người (KO=bất hoạt)/kappa. Các kháng thể từ B1 đến B6 được thể hiện trong Bảng A. Từ Kháng thể C1 đến Kháng thể C3 là các kháng thể được làm tương thích với người thu được từ kháng thể 73C5 của chuột (được tạo dòng vào khung IgG1-KO của người (KO=bất hoạt)/kappa. Các kháng thể từ C1 đến C3 được thể hiện trong Bảng C.

Ví dụ 6: Sự gắn kết của các kháng thể IL-36R được làm tương thích với người

Các ái lực động học và gắn kết của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người gắn kết với IL-36R tái tổ hợp của người được đo bằng cách sử dụng Proteon (Bio-Rad, Hercules, CA). IL-36R của người được giữ cố định ở 5 mật độ bề mặt khác nhau và các kết quả được phân tích bằng cách sử dụng fit tổng thể (xem Bảng 5 thể hiện các kết quả của ba thử nghiệm). Việc gắn kết của các kháng thể được làm tương thích với người với tế bào NCI/ADR-RES qua tế bào kế dòng chảy được đo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong Ví dụ 4 (xem Bảng 5 đối với các giá trị EC₉₀).

Bảng 5 – Các ái lực gắn kết phân tử và tế bào của các kháng thể của người kháng IL-36R được làm tương thích với người.

Kháng thể (LC + HC)	K _D ± Độ lệch tiêu chuẩn (pM)	EC ₉₀ (nM)
B1 - 32_138 + 33_49	27 ±2,5	2,0
B2 - 32_138 + 33_85	32 ±5,4	2,3
B3 - 32_138 + 33_90	20 ± 2,2	1,4
B4 - 32_105 + 33_85	35 ± 3,7	1,5
B5 - 32_105 + 33_90	24 ± 7,6	1,7
B6 - 32_105 + 33_49	41 ± 4,9	1,7

Ví dụ 7: Khả năng của các kháng thể của người kháng IL-36R được làm tương thích với người trong các thử nghiệm chức năng của người

Sự phong bế chức năng của việc dẫn truyền với các biến thể IL-36R được làm tương thích với người từ tế bào NCI/ADR-RES của người được thử nghiệm như được mô tả trong Ví dụ 3. Các kết quả IC₉₀ đối với các kháng thể của người kháng IL-36R được làm tương thích với người trong các thử nghiệm chức năng của người (sự giải phóng pNFκB và xytokin) với các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6: Khả năng [IC₉₀ (nM)] của các kháng thể được làm tương thích với người trong các thử nghiệm tế bào NCI/ADR-RES chức năng của người (*Các giá trị trung bình bằng nhau của kết quả của ít nhất 2 thử nghiệm. Kiểu huyết thanh đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với mẫu*)

	Phối tử	B1	B2	B3	B4	B5	B6	C1	C2	C3
pNFκB	trun-IL-36a	3,9	5,3	2,3	1,7	2,6	1,8	4,6	9,7	9,8
	trun-IL-36b	3,4	3,4	2,9	2,2	2,8	2,4	5,5	8,6	5,6
	trun-IL-36g	2,5	2,3	2,1	1,5	1,5	1,5	3,4	6,1	5,1
IL-8	trun-IL-36a	4,0	2,8	2,3	2,6	2,6	2,2	NA	NA	NA
	trun-IL-36b	3,2	2,9	2,7	2,9	2,5	2,3	NA	NA	NA
	trun-IL-36g	4,2	3,5	3,4	3,2	2,8	2,4	NA	NA	NA

Ví dụ 8: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R trong các thử nghiệm tế bào keratin sơ cấp chức năng của người

Phương pháp: Các thử nghiệm giải phóng tế bào keratin biểu mô sơ cấp của người pNFκB/xytokin

Tế bào được ủ ở 30.000 tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy trong các đĩa 96 giếng và ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Sau đó, thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả: Các kết quả IC₉₀ đối với kháng thể kháng IL-36R của chuột, khảm và được làm tương thích với người trong các thử nghiệm tế bào keratin sơ cấp của người (sự giải phóng pNFκB và IL-8) được kích thích với các phối tử IL-36 của người như được thể hiện trong Bảng 7, Bảng 8, và Bảng 9, một cách tương ứng.

Bảng 7 (lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu)

NHK		33D10	73C5	73F6	78C8	81A1	81B4
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	1,8	10,7	8,2	11,6	ND	1,3
	trun-IL-36b IC90 (nM)	2,3	14,4	5,2	14,2	ND	1,1
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,8	1,7	1,3	10,6	ND	0,5
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	1,5	20,8	17,8	19,3	ND	0,7
	trun-IL-36b IC90 (nM)	3,0	46	26	34	ND	1,2
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,8	2,4	2,1	3,6	ND	0,5

Bảng 8: Khả năng của kháng thể kháng IL-36R khảm trong các thử nghiệm tế bào keratin sơ cấp của người (lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh rằng không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu)

NHK		C73C5	C81A1	C81B4
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	20,5	ND	1,4
	trun-IL-36b IC90 (nM)	8,3	7,1	1,8
	trun-IL-36g IC90 (nM)	1,4	ND	0,5
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	29,7	23,4	1,2
	trun-IL-36b IC90 (nM)	49,3	87	11,1
	trun-IL-36g IC90 (nM)	3,6	1,2	0,3

Bảng 9: Khả năng của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người trong các thử nghiệm tế bào keratin sơ cấp của người (lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh rằng không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu)

NHK		BI 1	BI 2	BI 3
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	2,9	2,1	2,2
	trun-IL-36b IC90 (nM)	3,6	2,9	1,9
	trun-IL-36g IC90 (nM)	1,0	1,3	0,7
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	2,3	2,8	1,8
	trun-IL-36b IC90 (nM)	3,9	4,1	3,5
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,8	0,8	0,8

Ví dụ 9: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R trong các thử nghiệm tế bào biểu mô ruột sơ cấp chức năng của người

Phương pháp: Các thử nghiệm giải phóng tế bào biểu mô ruột sơ cấp của người pNFkB/xytokin

Tế bào được phủ ở 30.000 tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy trong đĩa 96 giếng và ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Sau đó, các thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả: các kết quả IC₉₀ đối với các kháng thể kháng IL-36R của chuột trong các thử nghiệm tế bào biểu mô ruột sơ cấp của người (giải phóng pNFkB và IL-8) được kích thích với các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 10.

Bảng 10: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R của chuột trong các thử nghiệm tế bào biểu mô ruột sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu*)

HIE		73C5	81B4
pNFkB	trun-IL-36a IC90 (nM)	21	1,3
	trun-IL-36b IC90 (nM)	20	7,4
	trun-IL-36g IC90 (nM)	32	9,5
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	123	5,8
	trun-IL-36b IC90 (nM)	154	9,8
	trun-IL-36g IC90 (nM)	ND	16

Ví dụ 10: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R trong các thử nghiệm tế bào sợi nguyên cơ ruột sơ cấp chức năng của người

Phương pháp: Các thử nghiệm giải phóng tế bào sợi nguyên cơ ruột sơ cấp của người pNFkB/xytokin

Các tế bào được phủ ở 30.000 tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy trong đĩa 96 giếng và ủ ở 37°C, 5% CO₂. Sau đó, các thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả: Các kết quả IC₉₀ đối với các kháng thể kháng IL-36R trong các thử

thử nghiệm tế bào sợi nguyên cơ ruột sơ cấp của người (giải phóng pNFκB và IL-8) được kích thích bằng các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 11 và Bảng 2.

Bảng 11: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R của chuột và khảm trong các thử nghiệm tế bào sợi nguyên cơ ruột sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu*)

HIM		81B4	C81B4
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	7	6,2
	trun-IL-36b IC90 (nM)	4	2,3
	trun-IL-36g IC90 (nM)	3,6	0,9
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	2	2,3
	trun-IL-36b IC90 (nM)	2,3	1,4
	trun-IL-36g IC90 (nM)	2,9	2

Bảng 12: Khả năng của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người trong các thử nghiệm tế bào sợi nguyên cơ ruột sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu*)

HIM		B3	B5	B6
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	9,8	5,4	3,2
	trun-IL-36b IC90 (nM)	3,7	1,7	2,8
	trun-IL-36g IC90 (nM)	2,6	1,7	3,7
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	4,4	3,8	2,1
	trun-IL-36b IC90 (nM)	2,8	2,6	2,0
	trun-IL-36g IC90 (nM)	5,8	6,7	5,2

Ví dụ 11: Khả năng của kháng thể kháng IL-36R trong các thử nghiệm nguyên bào sợi da chức năng của người

Phương pháp: Các thử nghiệm giải phóng nguyên bào sợi da sơ cấp của người pNFκB/xytokin

Tế bào được phủ ở 30.000 tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy trong đĩa 96

giếng và ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Sau đó, các thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả: Các kết quả IC₉₀ đối với các kháng thể kháng IL-36R trong các thử nghiệm nguyên bào sợi da sơ cấp của người (giải phóng pNFκB và IL-8) được kích thích bằng các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 13 và Bảng 14.

Bảng 13: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R của chuột và khảm trong các thử nghiệm nguyên bào sợi da sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu*)

HDF		81B4	C81B4
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	1,9	1,8
	trun-IL-36b IC90 (nM)	4,9	3,4
	trun-IL-36g IC90 (nM)	3,9	7,4
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,9	0,6
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,4	0,5
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,4	0,3

Bảng 14: Khả năng của kháng thể kháng IL-36R được làm tương thích với người trong các thử nghiệm nguyên bào sợi da sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với mẫu*)

HDF		B3	B5	B6
pNFκB	trun-IL-36a IC90 (nM)	6,4	10,2	3,8
	trun-IL-36b IC90 (nM)	13,5	9,9	9
	trun-IL-36g IC90 (nM)	10	8,6	16,8
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	2,1	1,5	1,4
	trun-IL-36b IC90 (nM)	1,3	1,2	1
	trun-IL-36g IC90 (nM)	1,1	1,1	0,7

Ví dụ 12: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R của chuột trong các thử nghiệm tế bào hình ống đầu gần sơ cấp chức năng của người

Phương pháp: Thử nghiệm giải phóng tế bào hình ống đầu gần sơ cấp của người

pNFkB/xytokin.

Tế bào được phủ ở 5.000 tế bào/giếng trong môi trường nuôi cấy trong đĩa 96 giếng và ủ qua đêm ở 37°C, 5% CO₂. Thử nghiệm được thực hiện như được mô tả trong Ví dụ 3.

Kết quả: Các kết quả IC₉₀ đối với kháng thể kháng IL-36R của chuột, khảm và được làm tương thích với người trong các thử nghiệm tế bào hình ống đầu gần sơ cấp của người (giải phóng IL-8) được kích thích bằng các phối tử IL-36 của người được thể hiện trong Bảng 15.

Bảng 15: Khả năng của các kháng thể kháng IL-36R của chuột và của người trong các thử nghiệm tế bào hình ống đầu gần sơ cấp của người (*lớp kháng thể đối chứng đã chứng minh không có sự ức chế hoạt tính ở nồng độ cao nhất được thử nghiệm đối với các mẫu*)

HPT		81B4	B3	B5	B6
IL-8	trun-IL-36a IC90 (nM)	0,04	ND	5	ND
	trun-IL-36b IC90 (nM)	0,01	ND	5	ND
	trun-IL-36g IC90 (nM)	0,04	ND	3	ND

Ví dụ 13: Sự ức chế sự tạo ra IL-8 từ IL-36γ được kích thích hoàn nguyên biểu bì của người

Phương pháp hoàn nguyên biểu bì

Các kháng thể kháng IL-36R (1,5μg/ml) được ủ sơ bộ với biểu bì được hoàn nguyên của người và được kích thích với IL-36γ tái tổ hợp của người (20ng/ml). IL-1β tái tổ hợp của người (20ng/ml; R & D Systems) được sử dụng làm đối chứng dương tính. Sau 24 giờ trong nuôi cấy, gom dịch nổi tế bào và thử nghiệm đối với IL-8 (các thử nghiệm đối với IL-8 được mô tả trong Ví dụ 3). Các mẫu được thử nghiệm ba lần và giá trị trung bình pg/ml ± sai số tiêu chuẩn được thể hiện trong bảng dưới đây (Bảng 16).

Bảng 16

Kháng thể	Sự kích thích xytokin	Giá trị trung bình IL-8 (pg/ml) +/- sai số tiêu chuẩn
Không có kháng thể	không	57,3 ± 15,3
33D10	không	15,8 ± 0,7
Không có kháng thể	20 ng/mL IL-1 β	158,9 ± 13,3
33D10	20 ng/mL IL-1 β	168,5 ± 22,6
Không có kháng thể	20 ng/mL IL-36 γ	142,1 ± 22,2
33D10	20 ng/mL IL-36 γ	38,63 ± 6,7

Ví dụ 14: Sự ức chế của phối tử IL-36 cảm ứng sự biểu hiện gen S100A7 và S100A12 trong biểu bì được hoàn nguyên của người

Sự kích thích của biểu bì được hoàn nguyên của người với các phối tử IL-36 chủ vận cảm ứng sự biểu hiện gen S100A7 và S100A12. Các gen S100A7 và S100A12 được định vị trong phức hệ phân hóa biểu bì.

Phương pháp: Biểu bì được hoàn nguyên của người được ủ bằng kháng thể kháng IL-36R (1,5 μ g/ml) và được kích thích bằng IL-36 γ tái tổ hợp của người (20ng/ml). IL-1 β tái tổ hợp của người (20ng/mL; R & D Systems) được sử dụng làm đối chứng dương tính. Sau 24 giờ trong nuôi cấy ở 5% CO₂ và 37°C, ARN được phân lập từ biểu bì được hoàn nguyên của người và được thử nghiệm đối với sự biểu hiện gen nhờ phản ứng chuỗi transcriptaza-polymeraza nghịch đảo thời gian thực. Sự biểu hiện tương đối được tính toán bằng cách sử dụng phương pháp 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}. Các mẫu được thử nghiệm ba lần và sự biểu hiện giá trị trung bình ± sai số tiêu chuẩn được thể hiện trong bảng dưới đây (Bảng 17).

Bảng 17

Kháng thể	Sự kích thích xytokin	Sự biểu hiện S100A7 trung bình +/- sai số tiêu chuẩn	Sự biểu hiện S100A12 trung bình +/- sai số tiêu chuẩn
Không có kháng thể	Không	1,00 ± 0,79	1,00 ± 0,47
33D10	Không	3,92 ± 0,36	1,93 ± 0,02
Không có kháng thể	20 ng/mL IL-1 β	76,03 ± 24,66	47,84 ± 9,24

Kháng thể	Sự kích thích xytokin	Sự biểu hiện S100A7 trung bình +/- sai số tiêu chuẩn	Sự biểu hiện S100A12 trung bình +/- sai số tiêu chuẩn
33D10	20 ng/mL IL-1 β	95,83 $\pm$ 11,83	76,41 $\pm$ 6,92
Không có kháng thể	20 ng/mL IL-36 γ	19,57 $\pm$ 3,26	20,53 $\pm$ 5,21
33D10	20 ng/mL IL-36 γ	3,47 $\pm$ 1,37	2,01 $\pm$ 0,35

Ví dụ 15: Hiệu quả của kháng thể kháng IL-36R trong mô hình ghép khác loài của bệnh vảy nến

Phương pháp: Các sinh thiết máu và da vùng không thương tổn thu được từ 24 người bệnh mắc bệnh vảy nến mà được chẩn đoán về mặt lâm sàng bởi bác sĩ chuyên khoa da liễu. Các sinh thiết da được ghép vào chuột NIH-III thiếu hụt miễn dịch và cho phép ghép trong khoảng thời gian từ bốn đến năm tuần.

Tế bào đơn nhân của máu ngoại vi (PBMC) được phân lập từ máu được gom từ mỗi người cho ở thời gian sinh thiết để tiêm trong da vào da được ghép. Trước khi tiêm, PBMC được kích thích bằng 1 μ g/ml Staphylococcal Enterotoxin B (Toxin Technologies, Florida, USA) và 80U/ml IL-2 tái tổ hợp của người (Peprtech Inc., Oosterhout, The Netherlands). PBMC tự rụng được tiêm trong da bằng $7,5 \times 10^5$ tế bào trong PBS để làm đồng bộ hóa sự cảm ứng của sự viêm da và kiểu hình bệnh vảy nến. Ba tuần sau khi tiêm tế bào, sinh thiết được lấy lại từ chuột và được phân tích theo mô học.

Việc nhuộm mô học được thực hiện đối với mô da được bảo quản cryo của tất cả các nhóm. Các phần đường chéo (8 μ m), phủ tất cả các lớp da, được tạo ra như được mô tả trong Fig.4. Để đánh giá độ dày biểu bì, hai phần không theo dãy được chọn một cách ngẫu nhiên từ tâm của sinh thiết và được nhuộm bằng haematoxylin-eozin. Tiếp theo, đánh giá các phần ở sự phóng đại 100 lần. Trong toàn bộ chiều dài của sinh thiết, chiều dài đỉnh được đo trong cả hai phần bằng cách sử dụng máy ảnh Olympus DP71 và phần mềm tạo hình ảnh Cell^D (V2.7, Munster, Germany).

Chiều dài đỉnh là được xác định như sau: khoảng cách giữa cạnh phía trên của tầng hạt đến đáy của cạnh. Các sinh thiết được ghi điểm số ngẫu nhiên và theo cách không quan sát.

Các kết quả đối với độ dày biểu bì trung bình và độ dày biểu bì tối đa đối với mỗi nhóm điều trị được thể hiện trong Bảng 18. Các kết quả đối với sự thay đổi mạng lưới theo độ dày biểu bì trong mỗi nhóm điều trị được thể hiện trong Bảng 19.

Bảng 18

Điều trị	Độ dày biểu bì trung bình (μM)				Độ dày biểu bì tối đa (μM)			
	Trung bình	SD	N	SEM	Trung bình	SD	N	SEM
Không được điều trị	101,4	34,4	16	8,6	147,1	35,0	16	8,7
Tá được dạng lỏng	106,0	31,9	9	10,6	151,6	48,9	9	16,3
33D10	93,4	24,1	10	7,6	130,9	30,8	10	9,7

Bảng 19

Điều trị	Độ dày biểu bì trung bình (μM)				Độ dày biểu bì tối đa (μM)			
	Trung bình	SD	N	SEM	Trung bình	SD	N	SEM
Không được điều trị	36,2	31,9	32	5,6	52,6	40,0	32	7,1
Tá được dạng lỏng	43,5	30,9	18	7,3	63,4	52,0	18	12,2
33D10	27,8	26,6	20	5,9	35,1	34,1	20	7,6

Ví dụ 16: Sự viêm phổi dưới mạn tính sau 3 tuần phơi tần với khói thuốc ở chuột bất hoạt đồng hợp tử kiểu hoang dại và interleukin-1 thụ thể-tương tự 2

Phương pháp: Chuột kiểu hoang dại hoặc interleukin-1 thụ thể-tương tự 2 được phơi trần với khói thuốc trong 3 tuần để gây ra sự đau phổi. Các tuần 1 và 2 gồm có 5 ngày phơi trần liên tiếp, trong khi chuột được phơi trần trong 4 ngày liên tiếp trong thời gian tuần 3. Chuột được cho phơi trần với 5 liều thuốc lá mỗi ngày với khoảng thời gian 24 phút phơi trần với thuốc lá (16 phút) và không khí sạch (8 phút). Tám giờ tiếp theo phơi trần cuối cùng, chuột được rửa sạch bằng 2 x 0,8ml dung dịch muối Hank (0,6mM EDTA). Gôm dịch nổi và hạt tế bào từ dịch rửa phổi phế quản tiếp theo ly tâm trong 10 phút. Tổng số lượng đại thực bào và tế bào bạch cầu trung tính trong dịch rửa phổi phế quản đối với mỗi nhóm phơi trần được thể hiện trong Bảng 20.

Bảng 20

Tổng số tế bào	Số lượng tế bào x 10 ⁵			
Chuột	Trung bình	SD	N	SEM
WT	2,21	1,47	9	0,49
IL1RL2 KO	2,45	0,87	6	0,36
WT + CS	9,07	2,83	10	0,90
IL-1RL2 KO + CS	5,32	1,03	10	0,32
Đại thực bào	Số lượng tế bào x 10 ⁵			
Chuột	Trung bình	SD	N	SEM
WT	2,08	1,62	9	0,54
IL1RL2 KO	2,40	0,86	6	0,35
WT + CS	3,36	1,46	10	0,46
IL-1RL2 KO + CS	3,22	0,86	10	0,27
Bạch cầu trung tính	Số lượng tế bào x 10 ⁵			
Chuột	Trung bình	SD	N	SEM
WT	0,002	0,004	9	0,001
IL1RL2 KO	0,013	0,016	6	0,007
WT + CS	5,698	2,751	10	0,870
IL-1RL2 KO + CS	2,083	0,749	10	0,237

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó bao gồm:

Nhóm I:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 35 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); hoặc

Nhóm II:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 103 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); hoặc

Nhóm III:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 104 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3); hoặc

Nhóm IV:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

Nhóm V:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

Nhóm VI:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3); hoặc

Nhóm VII:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 21 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67 (H-CDR3).

2. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 103 (L-CDR2), và trình tự axit amin

nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

3. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

a) vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 104 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

b) vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

4. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

5. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 107 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 64 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

6. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87.
7. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88.
8. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 77 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89.
9. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 87.
10. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 88.
11. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 80 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 89.
12. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100.
13. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1,

trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 85 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 101.

14. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 86 và vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 100.

15. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125.

16. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126.

17. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 115 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127.

18. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 125.

19. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 126.

20. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127.

21. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138.

22. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ

bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 123 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 139.

23. Kháng thể kháng IL-36R theo điểm 1, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 124 và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 138.

24. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 21 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 30 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 39 (L-CDR3); và

vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 48 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 57 (H-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 67 (H-CDR3).

25. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 26 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 35 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 44 (L-CDR3); và

vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 53 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 62 (H-CDR2) và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 72 (H-CDR3).

26. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

vùng biến đổi chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 27 (L-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 36 (L-CDR2), và trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 45 (L-CDR3); và

vùng biến đổi chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 54 (H-CDR1), trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 63 (H-CDR2) và trình tự axit amin

nêu trong SEQ ID NO: 73 (H-CDR3).

27. Kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên này bao gồm:

protein chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 1; và protein chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 11; hoặc

protein chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 6; và protein chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 16; hoặc

protein chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 7; và protein chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 17.

28. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 và chất mang dược dụng.

29. Polynucleotit được phân lập bao gồm trình tự mã hóa kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27.

30. Polynucleotit được phân lập theo điểm 29, trong đó polynucleotit này mã hóa trình tự như được xác định bởi một hoặc nhiều trình tự trong số các trình tự nêu trong SEQ ID NO. 115, 125, 126, 127, 118, 123, 138, 139, 124, 77, 80, 87, 88, 89, 85, 86, 100, 101, 6, 16, 7, 17, 1, 11, 26, 103, 44, 53, 62, 72, 104, 27, 36, 45, 107, 63, 73, 64, 21, 30, 39, 48, 57, 67, 35 và 54.

31. Vector chứa polynucleotit theo điểm 29 hoặc 30.

32. Tế bào chủ, trong đó tế bào chủ này chứa polynucleotit theo điểm 29 hoặc 30, và/hoặc vector theo điểm 31.

33. Phương pháp sản xuất *in vitro* kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27, trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng polynucleotit theo điểm 29 hoặc 30, và/hoặc vector theo điểm 31 và/hoặc tế bào chủ theo điểm 32.

34. Phương pháp theo điểm 33, trong đó phương pháp này là phương pháp sản xuất tái tổ hợp.

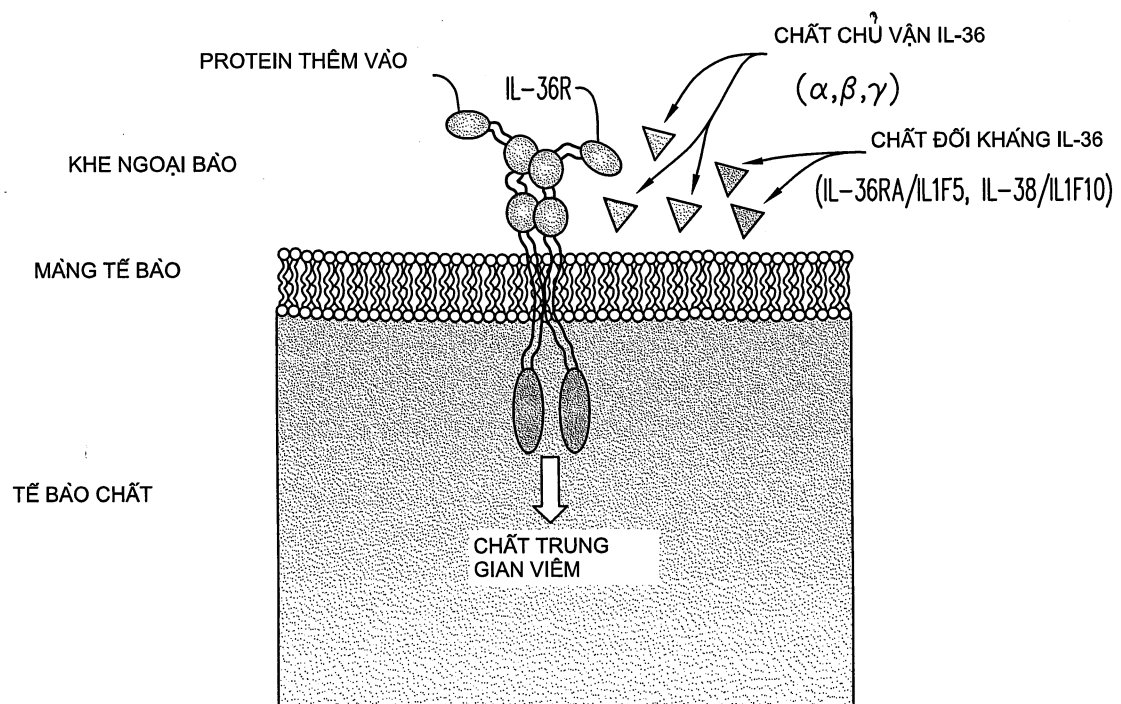
35. Phương pháp theo điểm 33 hoặc 34, trong đó phương pháp này bao gồm các bước

(a) nuôi cấy tế bào chủ trong các điều kiện cho phép biểu hiện kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên và (b) thu hồi kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên.

36. Kit chẩn đoán bao gồm kháng thể kháng IL-36R hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27.

37. Kháng thể kháng IL-36R, trong đó kháng thể này bao gồm chuỗi nhẹ bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 118; và chuỗi nặng bao gồm trình tự axit amin nêu trong SEQ ID NO: 127.

38. Dược phẩm chứa kháng thể theo điểm 37 và chất mang dược dụng.

**FIG. 1**

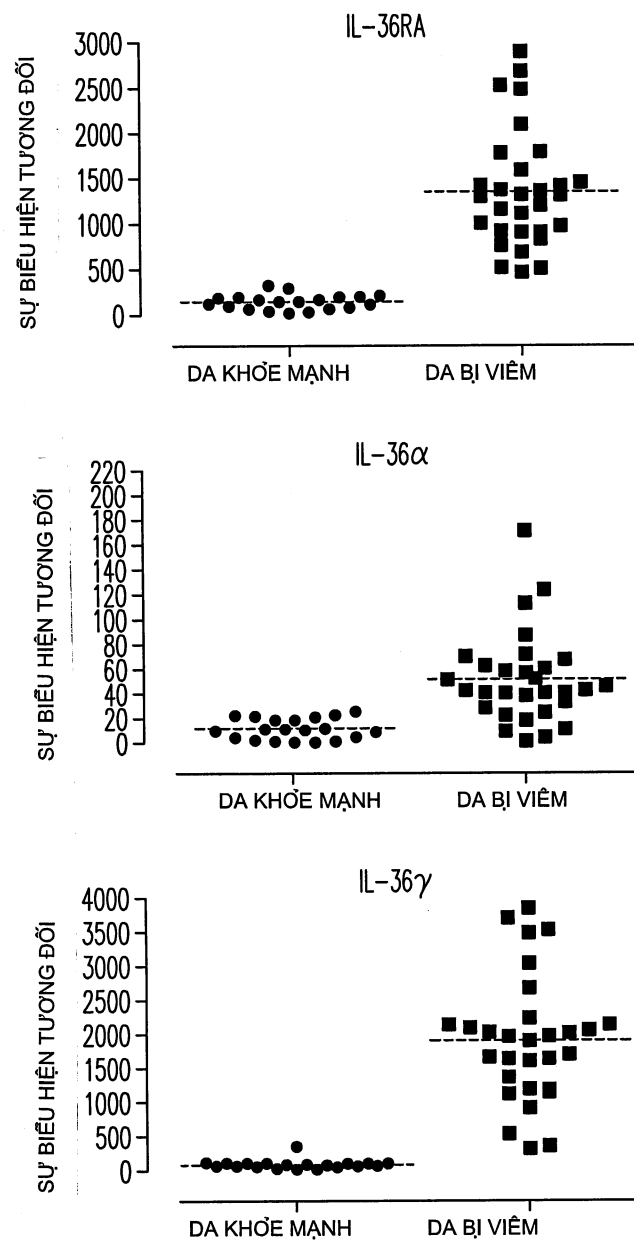


FIG. 2

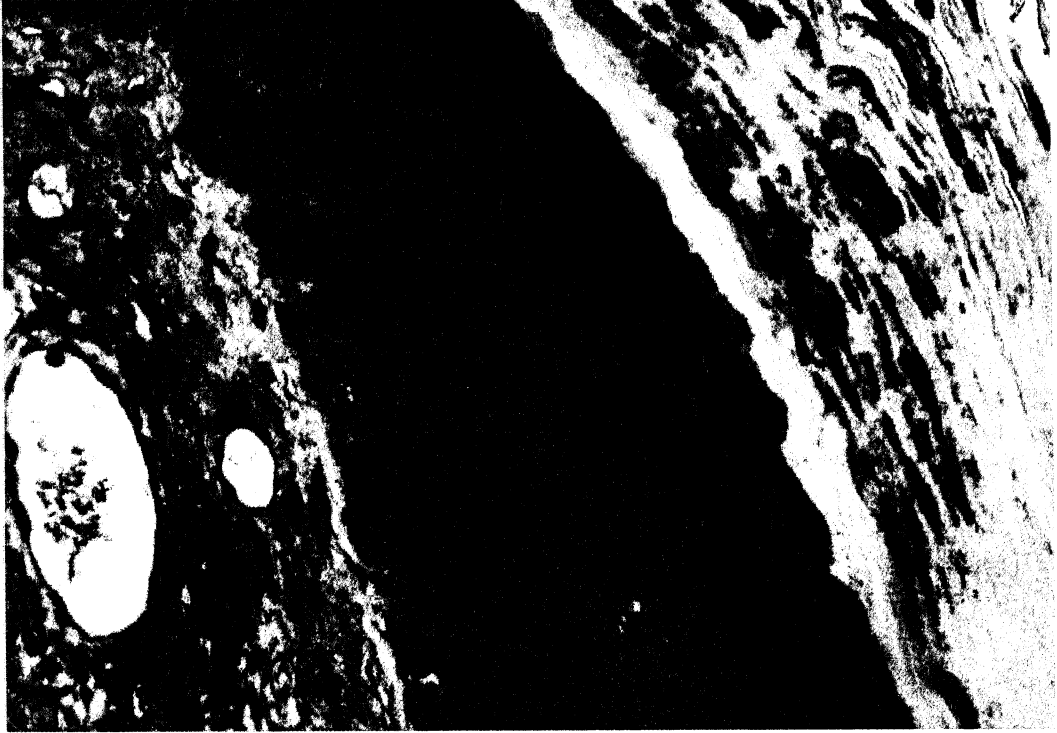
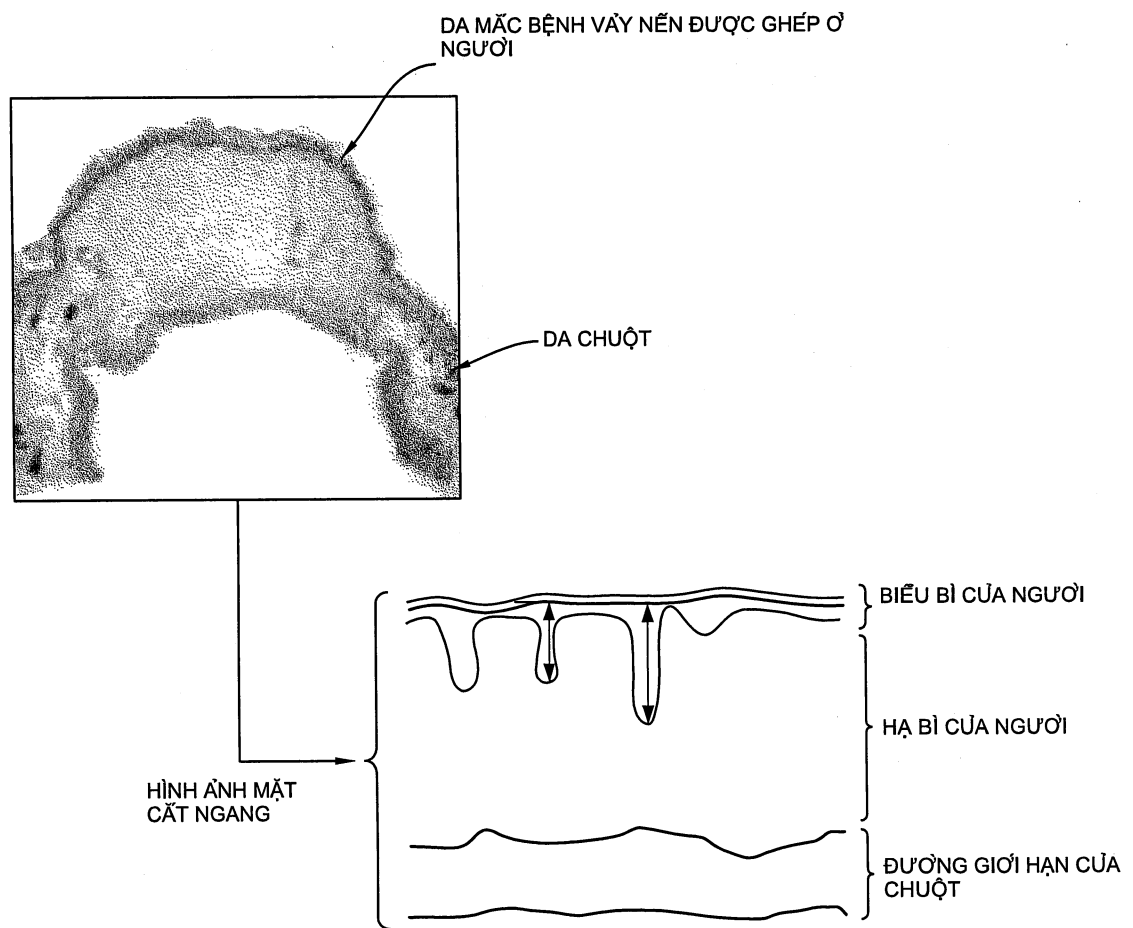


FIG. 3

**FIG. 4**

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> BROWN, SU-ELLEN
 CANADA, KEITH
 CHLEWICKI, LUKASZ
 HOWELL, MICHAEL
 MENNERICH, DETLEV
 WOSKA JR., JOSEPH R.

<120> KHÁNG THỂ KHÁNG IL-36R HOẶC MẢNH GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN CỦA NÓ, PHƯƠNG
 PHÁP SẢN XUẤT KHÁNG THỂ, KIT CHẨN ĐOÁN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ
 NÀY

<130> 09-0583

<140>

<141>

<150> 61/713,713

<151> 2012-10-15

<150> 61/644,111

<151> 2012-05-08

<150> 61/560,554

<151> 2011-11-16

<160> 140

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

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

Glu	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Tyr	Ser	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Met	Glu
65					70					75					80

Ala	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	His	His	Arg	Ser	Pro
				85						90				95	

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

<210> 2
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 2
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Thr Phe Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Phe Asn Ile Arg Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Tyr Thr Thr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 3
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 3
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Ser Val Thr Phe Thr Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ser Thr Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80
 Ala Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Ala Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105

<210> 4
<211> 112
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 4
Asp Val Leu Leu 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 Asn Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln 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 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 Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Lys Phe Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Asp Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 6
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 6
 Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
 35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
 65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
 100 105

<210> 7
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 7
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

Val Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Ile Gly Gln Ser Pro Lys Pro Leu Ile
 35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 8
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 9
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Ala Thr Val Gly
1 5 10 15

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

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

His Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Asp Leu Lys
100 105

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Ser Val Thr Phe Ser Cys Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
100 105

<210> 11
<211> 119
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 11
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Ser Thr Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

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

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

Thr Ile Val Tyr Phe Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 12
<211> 125
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 12
Glu 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 Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

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

Gly Arg Val Asn Pro Ser Asn Gly Asp Thr Lys Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Gly Arg Thr Lys Asn Phe Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 13
<211> 124
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 13
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Phe Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Lys Ser Phe Pro Asn Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 14
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 14
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Lys Phe
 20 25 30

Gly Val His Trp Ile Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
 50 55 60

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

Arg Ile Asp Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Lys Gln Ile Tyr Tyr Ser Thr Leu Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 15
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15

Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Thr Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
 50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
 65 70 75 80

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

Arg Gly Thr Gly Thr Gly Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 16

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Asp Phe Val Arg Pro Gly Ala
 1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

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

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

Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115

<210> 17

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 17

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 Asn Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 18

<211> 119

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 18

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 Asn Tyr
20 25 30

Ala Val His Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala

115

<210> 19
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 19
 Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Pro Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
 50 55 60
 Ser Arg Leu Ser Ile His Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
 65 70 75 80
 Arg Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Lys Met Asp Trp Asp Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110
 Leu Thr Val Ser Ser
 115

<210> 20
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

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

85

90

95

Ala Lys Ser Phe Pro Asp Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala
 100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
 115 120

<210> 21
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 21
 Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu His
 1 5 10

<210> 22
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 22
 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Ala
 1 5 10

<210> 23
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 23
 Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly
 1 5 10

<210> 24
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 24
 Arg Ser Ser Gln Asn Ile Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln
 1 5 10 15

<210> 25
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 25
 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Lys Tyr Leu Asn

1

5

10

<210> 26

<211> 12

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 26

Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser Tyr Phe His

1

5

10

<210> 27

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 27

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn Val Leu

1

5

10

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Arg Ala Val Ala

1

5

10

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 29

Leu Ala Ser Gln Thr Ile Gly Thr Trp Leu Gly

1

5

10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 30

Ser Thr Ser Asn Leu Ala Ser

1

5

<210> 31

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 31

Ala Ala Thr Ser Leu Ala Asp
1 5

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 32

Arg Ser Thr Thr Leu Ala Asp
1 5

<210> 33

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 33

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
1 5

<210> 34

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 34

Tyr Thr Ser Gly Leu His Ser
1 5

<210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 35

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 36

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 36

Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser
1 5

<210> 37
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 37
 Ser Ala Ser Asn Arg Tyr Thr
 1 5

<210> 38
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 38
 Arg Ala Thr Ser Leu Ala Asp
 1 5

<210> 39
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 39
 His Gln His His Arg Ser Pro Val Thr
 1 5

<210> 40
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <223> Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp

<400> 40
 Gln Gln Val Tyr Thr Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 41
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 41
 Gln Gln Leu Tyr Ser Ala Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 42
 <211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 42

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Phe Thr
1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 43

Gln Gln Asp Ser Lys Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 44

His Gln Phe His Arg Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 45

Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 46

Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 47

Gln Gln Leu Tyr Ser Gly Pro Tyr Thr
1 5

<210> 48
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 48
 Gly Asn Thr Val Thr Ser Tyr Trp Met His
 1 5 10

<210> 49
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 49
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn Tyr Met Asn
 1 5 10

<210> 50
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 50
 Gly Phe Asn Ile Lys Asp Asp Tyr Ile His
 1 5 10

<210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 51
 Gly Phe Ser Leu Thr Lys Phe Gly Val His
 1 5 10

<210> 52
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 52
 Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Asn
 1 5 10

<210> 53
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 53

Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Ser	Ser	Trp	Ile	His
1				5					10

<210> 54

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 54

Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr	Ala	Val	His
1				5					10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 55

Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Asn	Tyr	Gly	Val	His
1				5					10

<210> 56

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 56

Gly	Phe	Asn	Ile	Lys	Asp	Asp	Tyr	Ile	His
1				5					10

<210> 57

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 57

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

Gly

<210> 58

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 58

Arg	Val	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Asp	Thr	Lys	Tyr	Asn	Gln	Asn	Phe	Lys
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1 5 10 15

Gly

<210> 59
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 59
 Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Pro Lys Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

<210> 60
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 60
 Val Ile Trp Ala Gly Gly Pro Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
 1 5 10 15

<210> 61
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 61
 Val Ile Trp Thr Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile Ser
 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 62
 Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 1 5 10 15

<210> 63
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 63
 Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys Ser

1 5 10 15

<210> 64
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 64
 Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Pro Phe Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 65
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 65
 Val Ile Trp Pro Val Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met Ser
 1 5 10 15

<210> 66
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 66
 Arg Ile Asp Pro Ala Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asp Pro Arg Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

<210> 67
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 67
 Val Tyr Phe Gly Asn Pro Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 68
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 68
 Thr Lys Asn Phe Tyr Ser Ser Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Met Asp Tyr
 1 5 10 15

<210> 69
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 69
 Ser Phe Pro Asn Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr
 1 5 10 15

<210> 70
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 70
 Gln Ile Tyr Tyr Ser Thr Leu Val Asp Tyr
 1 5 10

<210> 71
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 71
 Gly Thr Gly Thr Gly Phe Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

<210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 72
 Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr
 1 5 10

<210> 73
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 73
 Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10

<210> 74
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 74

Met Asp Trp Asp Asp Phe Phe Asp Tyr
1 5

<210> 75
<211> 15
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 75
Ser Phe Pro Asp Asn Tyr Tyr Ser Tyr Asp Asp Ala Phe Ala Tyr
1 5 10 15

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 76
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 77

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 78
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 78
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Trp
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 79
 <211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 79

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

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

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

Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105			

<210> 80

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 80

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

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

Pro	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Phe	His	Arg	Ser	Pro
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

85

90

95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 81

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 81

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

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
 85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 82

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

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 83

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 84

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 84

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Val Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 Val Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Asp 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 85

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 85

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Val Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 Val Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Pro Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Asp 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 Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 86

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

Val Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser 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 Glu Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 87

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 87

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 Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 88

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 88

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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

Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 89

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 89

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 Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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

Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 90

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 Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Ala Thr Leu 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 Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 91
 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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Glu Ile Leu Pro Gly Val Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60
 Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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
 Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 92
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 92
 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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Arg Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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

Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 93

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 Ser Phe Thr Ser Ser
20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Leu Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 94

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 95

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 95

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

Ala 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 Pro Phe Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Asn Lys Asp Thr Ser Lys Ser Gln Val Ser Phe
65 70 75 80

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 97
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 97
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 98

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 98

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

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

Ala 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 Pro Phe Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 99
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala 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 Ala Pro Phe Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Phe
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 100
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 100
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Val His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Phe Asn Ala Pro Phe Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Phe
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Thr Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 101

<211> 119

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 101

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala 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 Pro Phe Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Phe
 65 70 75 80
 Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 102

Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 103

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 103

Arg Thr Ser Ile Leu Ala Ser
1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 104

Arg Thr Ser Arg Leu Ala Ser
1 5

<210> 105

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 105

Arg Thr Ser Gln Leu Ala Ser
1 5

<210> 106

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 106

Arg Thr Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 107

<211> 10

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 107

Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr Ala Val His
1 5 10

<210> 108

<211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 108
 Glu Ile Leu Pro Gly Val Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 1 5 10 15

<210> 109
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 109
 Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 1 5 10 15

<210> 110
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 110
 Glu Ile Asn Pro Gly Leu Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 1 5 10 15

<210> 111
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Mus sp.

<400> 111
 Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 1 5 10 15

<210> 112
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 112
 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 50	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala 55	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 60	Gly	Leu	Tyr	Ser			
Leu 65	Ser	Ser	Val	Val	Thr 70	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 75	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 80			
Tyr	Ile	Cys	Asn 85	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser 90	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 95	Lys			
Arg	Val	Glu	Pro 100	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 105	Thr	His	Thr	Cys	Pro 110	Pro	Cys			
Pro	Ala 115	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly 120	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 125	Phe	Pro	Pro			
Lys 130	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 135	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 140	Glu	Val	Thr	Cys			
Val 145	Val	Val	Asp	Val	Ser 150	His	Glu	Asp	Pro	Glu 155	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 160			
Tyr	Val	Asp	Gly 165	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala 170	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 175	Glu			
Glu	Gln	Tyr	Asn 180	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 185	Val	Ser	Val	Leu	Thr 190	Val	Leu			
His	Gln 195	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 200	Glu	Tyr	Lys	Cys 205	Lys	Val	Ser	Asn			
Lys 210	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 215	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 220	Lys	Ala	Lys	Gly			
Gln 225	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 230	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 235	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 240			
Met	Thr	Lys	Asn 245	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 250	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 255	Tyr			
Pro	Ser	Asp	Ile 260	Ala	Val	Glu	Trp	Glu 265	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro 270	Glu	Asn			
Asn	Tyr 275	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val 280	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly 285	Ser	Phe	Phe			
Leu 290	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val 295	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp 300	Gln	Gln	Gly	Asn			
Val 305	Phe	Ser	Cys	Ser	Val 310	Met	His	Glu	Ala	Leu 315	His	Asn	His	Tyr	Thr 320			
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser 325	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys 330									

<210> 113
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 113
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 20 25 30
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 35 40 45
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 50 55 60
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 65 70 75 80
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 85 90 95
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 114
 <211> 215
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 114
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Arg Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65					70					75				80	
Pro	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Phe	His	Arg	Ser	Pro
				85					90					95	
Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
			100					105					110		
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
		115					120					125			
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu
	130					135					140				
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
145					150					155					160
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
				165					170					175	
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
			180					185					190		
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
		195					200					205			
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
	210					215									

<210> 115

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 115

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Met	Ser	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
			20					25					30		

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

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

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

Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln	Phe	His	Arg	Ser	Pro
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

[illegible]

<210> 116

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 116

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

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

			100							105						110			
Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser				
		115					120					125							
Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu				
	130					135					140								
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser				
145					150					155					160				
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu				
				165					170						175				
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val				
			180					185					190						
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys				
	195						200					205							
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys													
	210					215													

<210> 117

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 117

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

Glu	Arg	Ala	Thr	Met	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Ser
		20						25				30			

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

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

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

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

Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala
			100					105					110		

Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

115	120	125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu		
130	135	140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser		
145	150	155
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu		
	165	170
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val		
	180	185
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys		
195	200	205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210	215	

<210> 118

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 118

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

Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130					135					140					
Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser
145					150					155					160
Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu
				165					170					175	
Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His	Lys	Val
			180					185					190		
Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val	Thr	Lys
		195					200					205			
Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys									
	210					215									

<210> 119

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 119

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

Glu Arg Val Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

```

145                      150                      155                      160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                      165                      170                      175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
                      180                      185                      190
Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
                      195                      200                      205
Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                      210                      215

```

<210> 120

<211> 215

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 120

```

Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1                      5                      10                      15
Glu Arg Ala Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
                      20                      25                      30
Tyr Phe His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
                      35                      40                      45
Ile Tyr Arg Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
                      50                      55                      60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                      70                      75                      80
Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
                      85                      90                      95
Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
                      100                      105                      110
Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                      115                      120                      125
Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
                      130                      135                      140
Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                      150                      155                      160
Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

```

```

                165                170                175
Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
                180                185                190

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

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
                210                215

<210> 121
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 121
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1                5                10                15

Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
                20                25                30

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

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

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

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

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
                100                105                110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                115                120                125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
                130                135                140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145                150                155                160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
                165                170                175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

```

180 185 190
 Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
 195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 122

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 122

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

Val Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Asn
 20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg His Ser Gly Ile Pro Asp 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 Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Arg Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[illegible]

210

<210> 124

<211> 214

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 124

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

Val	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Thr	Asn
			20					25					30		

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

Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	His	Ser	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	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Ser	Arg	Tyr	Pro	Leu
				85					90					95	

Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		

Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly
		115					120					125			

Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala
	130					135					140				

Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln
145					150					155					160

Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser
				165					170					175	

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

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

Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys
	210				

<210> 125
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 125
 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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60
 Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

				245					250					255			
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp		
			260					265					270				
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
		275					280					285					
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		
	290					295					300						
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
305					310					315					320		
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys		
				325					330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340					345					350				
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
	370					375					380						
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
385					390					395					400		
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
				405					410					415			
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
			420					425					430				
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
		435					440					445					

Lys

<210> 126

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 126

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 Ser Phe Thr Ser Ser

20					25					30					
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile
		35					40					45			
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Gly	Asn	Val	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe
	50					55					60				
Arg	Asn	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	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	
Thr	Val	Val	Phe	Tyr	Gly	Glu	Pro	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys
	210					215					220				
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro
225					230					235					240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser
				245					250					255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260					265					270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295					300				
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
305					310					315					320

Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
				325					330					335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340					345					350		
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
		355					360					365			
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375					380				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
385					390					395					400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			

Lys

```
<210> 127
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

```

<400> 127
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 Ser Phe Thr Ser Ser
          20          25          30
Trp Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35          40          45
Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
          50          55          60
Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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

```

Thr Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 128

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 128

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Asn Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Arg Ala Thr Leu 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 Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 129
<211> 449
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 129

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	Ser	Phe	Thr	Ser	Ser		
			20				25						30				
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met		
		35					40					45					
Gly	Glu	Ile	Leu	Pro	Gly	Val	Val	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe		
	50					55					60						
Arg	Asn	Lys	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	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			
Thr	Val	Val	Phe	Tyr	Gly	Glu	Pro	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly		
			100					105					110				
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
		115					120					125					
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu		
	130					135					140						
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp		
145					150					155					160		
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu		
				165					170					175			
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser		
			180					185						190			
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro		
		195					200					205					
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys		
	210					215					220						
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro		
225					230					235					240		
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser		

				245						250					255
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp
			260						265				270		
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn
		275					280					285			
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val
	290					295					300				
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu
305					310					315					320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys
				325					330					335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr
			340					345					350		
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr
		355					360					365			
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu
	370					375					380				
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu
385					390					395					400
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys
				405					410					415	
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu
			420					425					430		
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
		435					440					445			

Lys

<210> 130

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 130

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 Ser Phe Thr Ser Ser

20										25					30				
Trp	Ile	His	Trp	Val	Arg	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile				
		35					40					45							
Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Gly	Ala	Val	Arg	Thr	Asn	Tyr	Asn	Glu	Asn	Phe				
	50					55					60								
Arg	Asn	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Val	Asp	Thr	Ser	Ile	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					
Thr	Val	Val	Phe	Tyr	Gly	Glu	Pro	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
			100					105					110						
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
	115						120						125						
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu				
	130					135					140								
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp				
145					150					155					160				
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu				
				165					170					175					
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190						
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro				
		195					200					205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys				
	210					215					220								
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro				
225					230					235					240				
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser				
				245					250					255					
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp				
			260					265					270						
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn				
	275						280					285							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val				
	290					295					300								
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu				
305					310					315					320				

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 131

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 131

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Leu Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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	Val	Val	Phe	Tyr	Gly	Glu	Pro	Tyr	Phe	Pro	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	
			100					105					110			
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
		115					120					125				
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	
	130					135					140					
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	
145					150					155					160	
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	
				165					170					175		
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	
			180					185					190			
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	
		195					200					205				
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	
	210					215					220					
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	
225					230					235					240	
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	
				245					250					255		
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	
			260					265					270			
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	
		275					280					285				
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	
	290					295					300					
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	
305					310					315					320	
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	
				325					330					335		
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	
			340					345					350			
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	
		355					360					365				
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	
	370					375					380					
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	
385					390					395					400	

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 132

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 132

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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30

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

Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ala Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60

Arg Asn Lys Val Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 133
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

<220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 133
 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 Ser Phe Thr Ser Ser
 20 25 30
 Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Gly Glu Ile Asn Pro Gly Ser Val Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
 50 55 60
 Arg Asn Lys Ala Thr Met Thr Val Asp Thr Ser Ile 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 Val Val Phe Tyr Gly Glu Pro Tyr Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

				245					250					255			
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp		
			260						265				270				
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn		
		275					280					285					
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val		
	290					295					300						
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu		
305					310					315					320		
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys		
				325					330					335			
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr		
			340					345					350				
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr		
		355					360					365					
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu		
	370					375					380						
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu		
385					390					395					400		
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys		
				405					410					415			
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu		
			420					425					430				
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly		
		435					440						445				

Lys

$\langle 210 \rangle$ 134

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 134

<400> 134
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

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

20										25					30				
Ala	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	Pro	Phe	Lys				
	50					55					60								
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Asn	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	Gln	Val	Ser	Phe				
65					70					75					80				
Lys	Met	Ser	Ser	Val	Gln	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala				
				85					90					95					
Arg	Lys	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
			100					105					110						
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
		115					120					125							
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu				
	130					135					140								
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp				
145					150					155					160				
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu				
				165					170					175					
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190						
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro				
		195					200					205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys				
	210					215					220								
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro				
225					230					235					240				
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser				
				245					250					255					
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp				
			260					265					270						
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn				
		275					280					285							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val				
	290					295					300								
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu				
305					310					315					320				

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

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 135

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 135

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

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

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 136

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 136

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

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

Ala 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 Pro Phe Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
 65 70 75 80

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

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

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

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

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 137
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Trình tự nhân tạo

 <220>
 <221> nguồn
 <223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

 <400> 137
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Ala 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 Ala Pro Phe Lys
 50 55 60
 Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Phe
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Val Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

Lys

<211> 449

<213> Trì

 $\langle 221 \rangle$

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser

1

20										25					30				
Ala	Val	His	Trp	Ile	Arg	Gln	Phe	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile				
		35					40					45							
Gly	Val	Ile	Trp	Ser	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Phe	Asn	Ala	Pro	Phe	Lys				
	50					55					60								
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Phe				
65					70					75					80				
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala				
				85					90					95					
Arg	Lys	Gly	Gly	Tyr	Ser	Gly	Ser	Trp	Phe	Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly				
			100					105					110						
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
		115					120					125							
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu				
	130					135					140								
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp				
145					150					155					160				
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu				
				165					170					175					
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190						
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro				
		195					200					205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys				
	210					215					220								
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro				
225					230					235					240				
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser				
				245					250					255					
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp				
			260					265					270						
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn				
	275						280					285							
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val				
	290					295					300								
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu				
305					310					315					320				

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430
 Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445
 Lys

<210> 139

<211> 449

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn

<223> /lưu ý="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 139

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

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

Ala 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 Pro Phe Lys
 50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Phe
 65 70 75 80

Lys Met Ser Ser Val Thr Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Lys Gly Gly Tyr Ser Gly Ser Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 355 360 365
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 370 375 380
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 435 440 445

Lys

<210> 140

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 140

Arg Thr Ser His Leu Ala Ser
 1 5