



(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)



1-0028021

(51)⁷ C12N 15/09; A61P 7/04; C12P 21/02;
C12N 5/10; A61K 39/395; C07K 16/36

(13) B

(21) 1-2013-01834

(22) 17/11/2011

(86) PCT/JP2011/076486 17/11/2011

(87) WO/2012/067176 24/05/2012

(30) 2010-257022 17/11/2010 JP

(45) 25/04/2021 397

(43) 27/01/2014 310A

(73) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)

5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo 1158543 (JP)

(72) IGAWA, Tomoyuki (JP); SAMPEI, Zenjiro (JP); KOJIMA, Tetsuo (JP); SOEDA, Tetsuhiro (JP); MUTO, Atsushi (JP); KITAZAWA, Takehisa (JP); NISHIDA, Yukiko (JP); IMAI, Chifumi (JP); SUZUKI, Tsukasa (JP); YOSHIHASHI, Kazutaka (JP).

(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) KHÁNG THỂ ĐA ĐẶC HIỆU THAY THẾ VỀ MẶT CHỨC NĂNG CHO NHÂN TỔ LÀM CHO MÁU ĐÔNG VIII VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các kháng thể đặc hiệu kép khác nhau gắn kết đặc hiệu với cả nhân tổ làm cho máu đông IX/nhân tổ làm cho máu đông hoạt hóa IX và nhân tổ làm cho máu đông X và thay thế về mặt chức năng cho chức năng đồng hệ số của nhân tổ làm cho máu đông VIII, là chức năng đẩy mạnh sự hoạt hóa của nhân tổ làm cho máu đông X bằng nhân tổ làm cho máu đông hoạt hóa IX, được tạo ra. Từ các kháng thể này, các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cho nhân tổ làm cho máu đông VIII cao được phát hiện thành công.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII, đồng hệ số tăng cường các phản ứng của enzym, và các dược phẩm gồm có phân tử này như một thành phần hoạt tính.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chứng máu loãng khó đông A là sự chảy máu bất thường do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt di truyền về chức năng nhân tố làm cho máu đông VIII (F.VIII). Các bệnh nhân chứng máu loãng khó đông A thường được cung cấp công thức F.VIII cho sự chảy máu (cung cấp theo nhu cầu). Trong những năm gần đây, các công thức F.VIII cũng được cung cấp cho các trường hợp phòng bệnh để ngăn ngừa sự chảy máu (cung cấp phòng bệnh; Các tài liệu không phải là sáng chế 1 và 2). Chu kỳ nửa phân rã của các công thức F.VIII trong máu là xấp xỉ 12 đến 16 giờ. Do đó, để ngăn ngừa liên tục, các công thức F.VIII được cung cấp cho các bệnh nhân ba lần mỗi tuần (Các tài liệu không phải là sáng chế 3 và 4). Khi cung cấp theo nhu cầu, các công thức F.VIII cũng được cung cấp thêm khi cần ở các khoảng thời gian đều đặn để ngăn ngừa sự tái chảy máu. Ngoài ra, sự cung cấp của các công thức F.VIII được thực hiện trong tĩnh mạch. Do đó, đã từng có nhu cầu lớn đối với các tác nhân được có gánh nặng ít hơn các công thức F.VIII.

Đôi khi, các kháng thể kháng F.VIII (các chất ức chế) phát triển trong

các bệnh nhân chứng máu loãng khó đông. Các chất ức chế này hủy bỏ các hiệu quả của các công thức F.VIII. Đối với sự chảy máu ở các bệnh nhân đã từng được gia tăng các chất ức chế (chất ức chế các bệnh nhân), các công thức tim nhân tạo được cung cấp. Các cơ chế hoạt động của chúng không phụ thuộc vào chức năng F.VIII, mà là, chức năng gây xúc tác sự hoạt hóa của nhân tố làm cho máu đông X (F.X) bằng sự hoạt hóa nhân tố làm cho máu đông IX (F.IXa). Do đó, trong một vài trường hợp, các công thức tim nhân tạo không thể dừng sự chảy máu một cách thích hợp. Do đó, cần có các tác nhân được không chịu tác động bởi sự có mặt của các chất ức chế và có thể thay thế về mặt chức năng cho F.VIII.

Gần đây, để giải quyết vấn đề, các kháng thể thay thế về mặt chức năng cho F.VIII và việc sử dụng chúng được bộc lộ (các Tài liệu sáng chế 1, 2, và 3). Các kháng thể có thể có hiệu quả đối với chứng máu loãng khó đông thu được trong đó các kháng thể tự kháng F.VIII có mặt và cho bệnh von Willebrand do sự bất thường hoặc sự thiếu hụt về chức năng của nhân tố von Willebrand (vWF), nhưng hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII luôn là không đủ. Do đó, như là các tác nhân được biểu hiện hiệu quả cầm máu cao, các kháng thể có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII cao hơn các kháng thể nêu trên được mong muốn.

Các tài liệu ưu tiên

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2005/035754

Tài liệu sáng chế 2: WO 2005/035756

Tài liệu sáng chế 3: WO 2006/109592

Tài liệu không phải là sáng chế

Tài liệu không phải là sáng chế 1: Blood 58, 1-13 (1981)

Tài liệu không phải là sáng chế 2: Nature 312, 330-337 (1984)

Tài liệu không phải là sáng chế 3: Nature 312, 337-342 (1984)

Tài liệu không phải là sáng chế 4: Biochim.Biophys.Acta 871, 268-278 (1986)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các vấn đề được sáng chế giải quyết

Mục đích của sáng chế là cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho F.VIII, đồng hệ số tăng cường các phản ứng của enzym.

Cách thức giải quyết các vấn đề

Là một kết quả của nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế tiếp tục phát hiện ra các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa tốt hơn các kháng thể đã biết từ trong số các kháng thể đặc hiệu kép khác nhau gắn kết đặc hiệu với cả F.IX/F.IXa và F.X, và thay thế cho chức năng đồng hệ số của F.VIII, đó là, chức năng đẩy mạnh sự hoạt hóa F.X bằng F.IXa (chức năng đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa).

Hơn thế nữa, các tác giả sáng chế tiếp tục tìm ra các vị trí ở các trình tự axit amin của các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII mà là quan trọng để đẩy mạnh hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của các kháng thể này, và do đó họ đã thành công khi thu được các kháng thể đặc hiệu kép trong đó hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII được tăng thêm bởi sự thay thế các axit amin này. Họ cũng tiếp tục thu được các kháng thể đặc hiệu kép mà không chỉ có hoạt tính thay thế chức năng cao cho F.VIII, mà còn có tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Việc thỏa mãn cả hai đặc tính này là rất khó khăn.

Cụ thể là, sáng chế đề cập các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu

thay thế về mặt chức năng cho F.VIII, đồng hệ số tăng cường các phản ứng của enzym, và các Dược phẩm gồm có phân tử này như một thành phần hoạt tính dưới đây, và cụ thể là đề cập :

[1] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII, trong đó bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX và vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai nhận ra nhân tố làm cho máu đông X, trong đó sự thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII tạo ra từ nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa X (F.Xa) đẩy mạnh sự phát sinh hoạt tính cao hơn hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kép (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) trong đó bao gồm chuỗi H gồm có SEQ ID NO: 165 và 166, và chuỗi L gắn kết chung gồm có SEQ ID NO: 167;

[2] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [1], trong đó bao gồm polypeptit thứ nhất gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX và polypeptit thứ ba gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ ba nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX, cũng như polypeptit thứ hai gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai nhận ra nhân tố làm cho máu đông X và polypeptit thứ tư gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ tư nhận ra nhân tố làm cho máu đông X;

[3] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [2], trong đó mỗi polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H hoặc chuỗi L của kháng thể chống lại nhân tố làm cho máu đông IX hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX tương ứng; và mỗi polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H hoặc chuỗi L

của kháng thể chống lại nhân tố làm cho máu đông X tương ứng;

[4] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương, và vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 75, 76, và 77 (CDR chuỗi H của Q1) tương ứng;
- (a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 78, 79, và 80 (CDR chuỗi H của Q31) tương ứng;
- (a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 81, 82, và 83 (CDR chuỗi H của Q64) tương ứng;
- (a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 84, 85, và 86 (CDR chuỗi H của Q85) tương ứng;
- (a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 87, 88, và 89 (CDR chuỗi H của Q153) tương ứng;
- (a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2,

và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 90, 91, và 92 (CDR chuỗi H của Q354) tương ứng;

- (a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 93, 94, và 95 (CDR chuỗi H của Q360) tương ứng;
- (a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có the of Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 96, 97, và 98 (CDR chuỗi H của Q405) tương ứng;
- (a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 99, 100, và 101 (CDR chuỗi H của Q458) tương ứng;
- (a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 102, 103, và 104 (CDR chuỗi H của Q460) tương ứng;
- (a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 105, 106, và 107 (CDR chuỗi H của Q499) tương ứng;
- (b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 108, 109, và 110 (CDR chuỗi H của J232) tương ứng;
- (b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 111, 112, và 113 (CDR chuỗi H của J259) tương ứng;
- (b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 114, 115, và 116 (CDR chuỗi H của

J268) tương ứng;

- (b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 117, 118, và 119 (CDR chuỗi H của J300) tương ứng;
- (b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 120, 121, và 122 (CDR chuỗi H của J321) tương ứng;
- (b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 123, 124, và 125 (CDR chuỗi H của J326) tương ứng;
- (b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 126, 127, và 128 (CDR chuỗi H của J327) tương ứng;
- (b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 129, 130, và 131 (CDR chuỗi H của J339) tương ứng;
- (b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 132, 133, và 134 (CDR chuỗi H của J344) tương ứng;
- (b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 135, 136, và 137 (CDR chuỗi H của J346) tương ứng; và
- (b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 174, 175, và 176 (CDR chuỗi H của J142) tương ứng;

[5] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương, và vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 35 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q1);
- (a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 36 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q31);
- (a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 37 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q64);
- (a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 38 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q85);
- (a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 39 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q153);
- (a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 40 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q354);
- (a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 41 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q360);
- (a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 42 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q405);

- (a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 43 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q458);
- (a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 44 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q460);
- (a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 45 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q499);
- (b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 46 (Vùng biến đổi chuỗi H của J232);
- (b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 47 (Vùng biến đổi chuỗi H của J259);
- (b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 48 (Vùng biến đổi chuỗi H của J268);
- (b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 49 (Vùng biến đổi chuỗi H của J300);
- (b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 50 (Vùng biến đổi chuỗi H của J321);
- (b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 51 (Vùng biến đổi chuỗi H của J326);
- (b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 52 (Vùng biến đổi chuỗi H của J327);
- (b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 53 (Vùng biến đổi chuỗi H của J339);
- (b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 54 (Vùng biến đổi chuỗi H của J344);
- (b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi

chuỗi H của SEQ ID NO: 55 (Vùng biến đổi chuỗi H của J346); và

- (b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 172 (Vùng biến đổi chuỗi H của J142);

[6] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 138, 139, và 140 (CDR chuỗi L của L2) tương ứng;
- (c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 141, 142, và 143 (CDR chuỗi L của L45) tương ứng;
- (c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 144, 145, và 146 (CDR chuỗi L của L248) tương ứng;
- (c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 147, 148, và 149 (CDR chuỗi L của L324) tương ứng;
- (c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 150, 151, và 152 (CDR chuỗi L của L334) tương ứng;
- (c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 153, 154, và 155 (CDR chuỗi L của L377)

tương ứng;

- (c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 156, 157, và 158 (CDR chuỗi L của L404) tương ứng;
- (c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 159, 160, và 161 (CDR chuỗi L của L406) tương ứng;
- (c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 137, 138, và 139 (CDR chuỗi L của L408) tương ứng; và
- (c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 177, 178, và 179 (CDR chuỗi L của L180) tương ứng;

[7] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 56 (Vùng biến đổi chuỗi L của L2);
- (c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 57 (Vùng biến đổi chuỗi L của L45);
- (c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 58 (Vùng biến đổi chuỗi L của L248);
- (c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi

chuỗi L của SEQ ID NO: 59 (Vùng biến đổi chuỗi L của L324);

- (c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 60 (Vùng biến đổi chuỗi L của L334);
- (c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 61 (Vùng biến đổi chuỗi L của L377);
- (c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 62 (Vùng biến đổi chuỗi L của L404);
- (c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 63 (Vùng biến đổi chuỗi L của L406);
- (c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 64 (Vùng biến đổi chuỗi L của L408); và
- (c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 173 (Vùng biến đổi chuỗi L của L180);

[8] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó các polypeptit thứ nhất và thứ hai còn bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể, và các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể;

[9] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [3], trong đó các polypeptit thứ nhất và thứ hai bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể, và các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể, và trong đó polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung;

[10] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [8] hoặc [9], trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm dưới đây (d1) đến (d6) hoặc nhóm bao gồm dưới đây (d7) đến (d9), và polypeptit thứ hai bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin

được chọn từ nhóm khác từ các trình tự axit amin đó của polypeptit thứ nhất nêu trên:

- (d1) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 65 (G4k);
- (d2) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 66 (z7);
- (d3) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 67 (z55);
- (d4) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 68 (z106);
- (d5) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 69 (z118);
- (d6) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 70 (z121);
- (d7) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 71 (G4h);
- (d8) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 72 (z107); và
- (d9) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 73 (z119);

[11] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [8] hoặc [9], trong đó các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể bao gồm dưới đây trình tự axit amin của:

- (e) vùng ổn định chuỗi L của SEQ ID NO: 74 (k);

[12] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [8] hoặc [9], trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (a1) đến (a14) dưới đây, polypeptit thứ hai bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (b1) đến (b12) dưới đây, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm chuỗi L kháng thể bất kỳ được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây:

- (a1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1 (Q1-G4k);
- (a2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2 (Q31-z7);
- (a3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3

- (Q64-z55);
- (a4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10
(Q64-z7);
- (a5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11
(Q85-G4k);
- (a6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12
(Q153-G4k);
- (a7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13
(Q354-z106);
- (a8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14
(Q360-G4k);
- (a9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15
(Q360-z118);
- (a10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16
(Q405-G4k);
- (a11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17
(Q458-z106);
- (a12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18
(Q460-z121);
- (a13) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19
(Q499-z118);
- (a14) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20
(Q499-z121);
- (b1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4
(J268-G4h);

- (b2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5 (J321-G4h);
- (b3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6 (J326-z107);
- (b4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7 (J344-z107);
- (b5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21 (J232-G4h);
- (b6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22 (J259-z107);
- (b7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23 (J300-z107);
- (b8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24 (J327-z107);
- (b9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25 (J327-z119);
- (b10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26 (J339-z119);
- (b11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 (J346-z107);
- (b12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170 (J142-G4h);
- (c1) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8 (L2-k);
- (c2) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 9

- (L45-k);
- (c3) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28 (L248-k);
- (c4) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 29 (L324-k);
- (c5) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 30 (L334-k);
- (c6) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31 (L377-k);
- (c7) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 32 (L404-k);
- (c8) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 33 (L406-k);
- (c9) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34 (L408-k); và
- (c10) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 171 (L180-k);

[13] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [1], trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết với epitop chồng lấp với epitop gắn kết với kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) của [12], và polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết với epitop chồng lấp với epitop gắn kết với kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) của [12];

[14] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của [8] hoặc [9], trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1) đến (e3) dưới đây, polypeptit thứ hai bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (f1) đến (f3) dưới đây, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm chuỗi L kháng thể bất kỳ được chọn từ (g1) đến (g4) dưới đây:

- (e1) chuỗi H của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10), của [12];
- (e2) chuỗi H kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b, và 102 bằng cách đánh số Kabat ở chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1) được thế bằng axit amin khác;
- (e3) chuỗi H kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 34 là isoleuxin, gốc axit amin ở vị trí 35 là asparagin, glutamin, hoặc serin, gốc axit amin ở vị trí 49 là serin, gốc axit amin ở vị trí 61 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 62 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 96 là serin hoặc threonin, gốc axit amin ở vị trí 98 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 100 là phenylalanin hoặc tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100b là glyxin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 102 là tyrosin ở chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1);
- (f1) chuỗi H của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) của [12] và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) của [12];

- (f2) chuỗi H kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100, và 100a bằng cách đánh số Kabat ở chuỗi H kháng thể bất kỳ của (f1) được thể bằng axit amin khác;
- (f3) chuỗi H kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 35 là axit aspartic, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 73 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 76 là glyxin, gốc axit amin ở vị trí 96 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 98 là tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100 là tyrosin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 100a là histidin ở chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (f1);
- (g1) chuỗi L của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể trong đó bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10), của [12];
- (g2) chuỗi L của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể trong đó bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10), của [12];
- (g3) chuỗi L kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94, và 95 bằng cách đánh số Kabat ở chuỗi L kháng thể của hoặc (g1) hoặc (g2) được thể bằng axit amin khác; và
- (g4) chuỗi L kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 27 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 30 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 31 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 32 là

glutamin, gốc axit amin ở vị trí 50 là arginin hoặc glutamin, gốc axit amin ở vị trí 52 là serin, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 54 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 55 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 92 là serin, gốc axit amin ở vị trí 93 là serin, gốc axit amin ở vị trí 94 là prolin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 95 là prolin ở chuỗi L kháng thể của hoặc (g1) hoặc (g2);

[15] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [14], trong đó phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu là kháng thể đa đặc hiệu;

[16] kháng thể đặc hiệu kép của bất kỳ trong số (a) đến (u) dưới đây:

- (a) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (b) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (c) kháng thể đặc hiệu kép (Q31-z7/J326-z107/L2-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 8;
- (d) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z55/J344-z107/L45-k), trong đó polypeptit

- thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (e) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J326-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (f) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J344-z107/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (g) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (h) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (i) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit

- thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (j) kháng thể đặc hiệu kép (Q354-z106/J259-z107/L324-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 29;
- (k) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (l) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-z118/J300-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (m) kháng thể đặc hiệu kép (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (n) kháng thể đặc hiệu kép (Q458-z106/J346-z107/L408-k), trong đó

- polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 34;
- (o) kháng thể đặc hiệu kép (Q460-z121/J327-z119/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (p) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (q) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L377-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31;
- (r) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J346-z107/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (s) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J327-z119/L404-k), trong đó

polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 32;

(t) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J339-z119/L377-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31; và

(u) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 171;

[17] xit nucleic mã hóa phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15] hoặc kháng thể đặc hiệu kép của [16];

[18] vector được chèn vào axit nucleic của [17];

[19] tế bào gồm có axit nucleic của [17] hoặc vector của [18];

[20] phương pháp sản xuất phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15] hoặc kháng thể đặc hiệu kép của [16] bằng cách cấy tế bào của [19];

[21] Dược phẩm gồm có phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15] hoặc kháng thể đặc hiệu kép của [16], và chất mang dược dụng;

[22] chế phẩm của [21], là Dược phẩm được dung để ngăn ngừa và/hoặc điều trị

sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu;

[23] chế phẩm của [22], trong đó sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu là bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII;

[24] chế phẩm của [23], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là chứng máu loãng khó đông A;

[25] chế phẩm của [23], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là bệnh thể hiện sự xuất hiện của chất ức chế chống lại nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII;

[26] chế phẩm của [23], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là chứng máu loãng khó đông thu được;

[27] chế phẩm của [23], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là bệnh von Willebrand;

[28] phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu, trong đó bao gồm bước cung cấp phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15] hoặc kháng thể đặc hiệu kép của [16], hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [21] đến [27]; và

[29] kit dung trong phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị của [28], trong đó

bao gồm ít nhất phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15] hoặc kháng thể đặc hiệu kép của [16], hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [21] đến [27].

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập :

[30] sử dụng phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15], kháng thể đặc hiệu kép của [16], hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [21] đến [27] trong quá trình sản xuất tác nhân ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu; và

[31] phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của bất kỳ trong số [1] đến [15], kháng thể đặc hiệu kép của [16], hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [21] đến [27] để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu.

Sáng chế cũng đề cập các kháng thể đặc hiệu kép thay thế về mặt chức năng cho F.VIII, đồng hệ số tăng cường các phản ứng của enzym, và các Dược phẩm gồm có kháng thể như một thành phần hoạt tính, và cụ thể hơn đề cập:

[32] kháng thể đặc hiệu kép thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII, trong đó bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX và vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai nhận ra nhân tố làm cho máu đông X, trong đó kháng thể đặc hiệu kép là bất kỳ trong số (a) đến (u) dưới đây:

- (a) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;

- (b) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (c) kháng thể đặc hiệu kép (Q31-z7/J326-z107/L2-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 8;
- (d) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z55/J344-z107/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (e) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J326-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (f) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J344-z107/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

- (g) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (h) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (i) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (j) kháng thể đặc hiệu kép (Q354-z106/J259-z107/L324-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 29;
- (k) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

- (l) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-z118/J300-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (m) kháng thể đặc hiệu kép (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (n) kháng thể đặc hiệu kép (Q458-z106/J346-z107/L408-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 34;
- (o) kháng thể đặc hiệu kép (Q460-z121/J327-z119/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (p) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

- (q) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L377-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31;
- (r) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J346-z107/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (s) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J327-z119/L404-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 32;
- (t) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J339-z119/L377-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31; và
- (u) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 171;

[33] axit nucleic mã hóa kháng thể đặc hiệu kép của [32];

[34] vector được chèn vào axit nucleic của [33];

[35] tế bào gồm có axit nucleic của [33] hoặc vector của [34];

[36] phương pháp sản xuất kháng thể đặc hiệu kép của [32] bằng cách cấy tế bào của [35];

[37] Dược phẩm gồm có kháng thể đặc hiệu kép của [32], và chất mang dược dụng;

[38] chế phẩm của [37], là Dược phẩm dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu;

[39] chế phẩm của [38], trong đó sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu là bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII;

[40] chế phẩm của [39], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là chứng máu loãng khó đông A;

[41] chế phẩm của [39], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là bệnh thể hiện sự xuất hiện của chất ức chế chống lại nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII;

[42] chế phẩm của [39], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm hoặc sự thiếu hụt về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là chứng máu loãng khó đông thu được;

[43] chế phẩm của [39], trong đó bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự suy giảm về hoạt tính của nhân tố làm cho máu đông VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII là bệnh von Willebrand;

[44] phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu, trong đó bao gồm bước cung cấp kháng thể đặc hiệu kép của [32] hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [37] đến [43];

[45] kit dung trong phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị của [44], trong đó bao gồm kháng thể đặc hiệu kép của [32], hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [37] đến [43];

[46] sử dụng kháng thể đặc hiệu kép của [32] hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [37] đến [43] trong quá trình sản xuất tác nhân ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu; và

[47] kháng thể đặc hiệu kép của [32] hoặc chế phẩm của bất kỳ trong số [37] đến [43] để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu.

[Hiệu quả của sáng chế]

Sáng chế cung cấp các kháng thể nhận dạng cả enzym và chất nền của nó, là các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cao cho F.VIII. Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các kháng thể nhận dạng cả enzym và chất nền của nó, là các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cao cho F.VIII và tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Do các kháng thể được làm tương thích với người thường được cho rằng có tính ổn định cao trong máu và gen miễn dịch thấp, các kháng thể đa đặc hiệu của sáng chế có thể có nhiều triển vọng như là các dược phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả tác dụng ức chế F.Xaza.

- (a) F.VIIIa tạo thành một phức hợp với F.IXa (F.Xaza) và hoạt hóa F.X.
- (b) kháng thể đặc hiệu kép gắn kết với F.IXa và F.X và hoạt hóa F.X.
- (c) cả F.VIIIa và kháng thể đặc hiệu kép hoạt hóa F.X không cạnh tranh.
- (d) gắn kết của kháng thể đặc hiệu kép với F.IXa và/hoặc F.X ức chế sự tạo thành công thức của phức hợp được tạo ra giữa F.Xaza và F.X.
- (e) gắn kết của kháng thể đặc hiệu kép với F.IXa và/hoặc F.X ức chế hoạt tính của F.Xaza.

Fig. 2 mô tả một thử nghiệm. Gần 200 loại của mỗi trong số các gen cho các kháng thể chống lại người F.IXa và người F.X được tạo ra, và chúng được hợp nhất trong các vectơ biểu hiện tế bào động vật. 40,000 hoặc nhiều hơn các kháng thể đặc hiệu kép như sự kết hợp của kháng thể kháng F.IXa và kháng thể kháng F.X được biểu hiện thoáng qua. Hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và tác dụng ức chế F.Xaza được đánh giá để thử nghiệm đối với các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao và tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Hơn thế nữa, bằng việc thay thế các axit amin khi cần, các kháng thể mẫu đầu tiên được tạo ra.

Fig. 3 thể hiện các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, và Q64-z55/J344-z107/L45-k. Các nồng độ của các dung dịch kháng thể là 300, 30, và 3 $\mu\text{g/mL}$ (các nồng độ sau khi trộn nhân tố IXa người, Novact (Nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký) M, nhân tố X người, và dung dịch kháng thể là 100, 10, và 1 $\mu\text{g/mL}$), phản ứng enzym và sự phát triển màu được thực hiện trong 10 phút và 50 phút tương ứng. Như là một kết

quả, các kháng thể này đã thể hiện hoạt tính đầy mạnh sự phát sinh F.Xa cao so với hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ được mô tả trong WO 2006/109592.

Fig. 4 thể hiện hoạt tính đầy mạnh sự phát sinh F.Xa của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, các kháng thể mẫu đầu tiên, và các kháng thể biến đổi với các sự thay thế axit amin. Các nồng độ của các dung dịch kháng thể là 300, 30, và 3 $\mu\text{g/mL}$ (các nồng độ sau khi trộn nhân tố IXa người, Novact (nhãn hiệu hàng hóa đã được đăng ký) M, nhân tố X người, và dung dịch kháng thể là 100, 10, và 1 $\mu\text{g/mL}$), phản ứng enzym và sự phát triển màu được thực hiện trong 2 phút và 20 phút tương ứng. Như là một kết quả, các kháng thể này biến đổi đã thể hiện hoạt tính đầy mạnh sự phát sinh F.Xa cao so với các kháng thể mẫu đầu tiên.

Fig. 5 thể hiện tác dụng ức chế F.Xaza của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, các kháng thể mẫu đầu tiên, và các kháng thể được sửa đổi với các sự thay thế axit amin.

Hình vẽ thể hiện các hiệu quả của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k, Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k, Q64-z7/J326-z107/L334-k, Q153-G4k/J142-G4h/L180-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k, và Q499-z118/J327-z107/L334-k lên sự hoạt hóa F.X bằng F.IXa với sự có mặt của F.VIIIa. Các tác dụng ức chế F.Xaza này của các kháng thể được chỉ định như giá trị thu được bằng cách trừ

sự hấp thu của dung dịch phản ứng tự do kháng thể từ sự hấp thu của dung dịch phản ứng bổ trợ kháng thể. Các nồng độ của các dung dịch kháng thể là 300 và 30 $\mu\text{g/mL}$ (các nồng độ sau khi trộn nhân tố IXa người, F.VIIIa, nhân tố X người, và dung dịch kháng thể là 100 và 10 $\mu\text{g/mL}$), phản ứng enzym và sự phát triển màu được thực hiện trong 6 phút và 14 phút tương ứng. Giá trị tích cực hơn của tác dụng ức chế F.Xaza thể hiện trên trục nằm ngang, tác dụng ức chế yếu hơn F.Xaza. Như là một kết quả, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ được mô tả trong WO 2006/109592 đã thể hiện tác dụng ức chế F.Xaza mạnh. Tất cả các kháng thể theo sáng chế đã thể hiện tác dụng ức chế F.Xaza yếu hơn so với hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, hoặc không thể hiện tác dụng ức chế.

Fig. 6A thể hiện các trình tự axit amin của các kháng thể mẫu đầu tiên và các kháng thể biến đổi với các sự thay thế axit amin. Khi tên trình tự không được chỉ định trong cột Tham khảo, vùng biến đổi trình tự của cột Tên được đề cập. “- (dấu nối)” được thể hiện ở axit amin không có mặt ở số bằng cách đánh số Kabat. “. (chấm)” được thể hiện ở axit amin tương tự khi so với vùng biến đổi của cột Tên và cột Tham khảo, và axit amin của vùng biến đổi của cột Tên được thể hiện ở các axit amin là khác nhau. Các axit amin đã phát hiện trở nên quan trọng để cải thiện hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được chỉ ra bởi việc bố trí chúng.

Fig. 6B là phần mở rộng của Fig. 6A.

Fig. 6C là phần mở rộng của Fig. 6B.

Fig. 6D là phần mở rộng của Fig. 6C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu được mô tả ở đây bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất và vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai

mà có thể gắn kết đặc hiệu với ít nhất hai loại kháng nguyên khác nhau. Trong khi vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất và vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai không bị giới hạn cụ thể khi chúng có hoạt tính gắn kết với F.IX và/hoặc F.IXa, và F.X tương ứng, các ví dụ bao gồm các vị trí cần thiết để gắn kết với các kháng nguyên, như các kháng thể, các phân tử giàn (các phân tử như kháng thể) hoặc các peptit, hoặc các đoạn có chứa các vị trí này. Các phân tử giàn là các phân tử biểu hiện chức năng bằng sự gắn kết với các phân tử đích, và polypeptit bất kỳ có thể được sử dụng với điều kiện là chúng là các polypeptit ổn định đối xứng có thể gắn kết với ít nhất một kháng nguyên đích. Các ví dụ về các polypeptit này bao gồm các vùng biến đổi kháng thể, fibronectin (WO 2002/032925), miền A protein (WO 1995/001937), miền A thụ thể LDL (WO 2004/044011, WO 2005/040229), ankyrin (WO 2002/020565), và thí dụ, và cũng các phân tử được mô tả trong các tài liệu bởi Nygren và *các đồng tác giả* (Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 (1997); và Journal of Immunol Methods, 290: 3-28 (2004)), Binz và *các đồng tác giả* (Nature Biotech 23: 1257-1266 (2005)), và Hosse và *các đồng tác giả* (Protein Science 15: 14-27(2006)). Hơn thế nữa, như được đề cập đến trong Curr Opin Mol Ther. 2010 Aug; 12(4): 487-95 and Drugs. 2008; 68(7): 901-12, các phân tử peptit có thể gắn kết với các kháng nguyên đích có thể được sử dụng.

Ở đây, các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng là các phân tử có thể gắn kết với ít nhất hai loại kháng nguyên khác nhau, nhưng các ví dụ bao gồm các polypeptit có chứa các vị trí gắn kết kháng nguyên nêu trên, như các kháng thể và các phân tử giàn cũng như các đoạn của chúng, và các phân tử nhỏ có khả năng liên kết với một phân tử khác gồm có các phân tử và các peptit axit nucleic, và chúng có thể là các phân

tử đơn hoặc các phức hợp protein của chúng. Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu ưu tiên bao gồm các kháng thể đa đặc hiệu có thể gắn kết đặc hiệu với ít nhất hai kháng nguyên khác nhau. Cụ thể là các ví dụ ưu tiên về các kháng thể có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII theo sáng chế bao gồm các kháng thể đặc hiệu kép (BsAb) có thể gắn kết đặc hiệu với hai kháng nguyên khác nhau (chúng cũng có thể có tên gọi là các kháng thể đặc hiệu kép).

Theo sáng chế, thuật ngữ “chuỗi L gắn kết chung” đề cập đến chuỗi L có thể liên kết với hai hoặc nhiều chuỗi H khác nhau, và thể hiện khả năng gắn kết với mỗi kháng nguyên. Ở đây, thuật ngữ “(các) chuỗi H khác nhau” thích hợp là đề cập đến các chuỗi H của các kháng thể chống lại các kháng nguyên khác nhau, nhưng không còn bị giới hạn, và cũng đề cập đến các chuỗi H có các trình tự axit amin khác biệt với nhau. Chuỗi L gắn kết chung có thể thu được, ví dụ, theo phương pháp được mô tả trong WO 2006/109592.

Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế (thích hợp là các kháng thể đặc hiệu kép) là các kháng thể có đặc trưng cho hai hoặc nhiều kháng nguyên khác nhau, hoặc các phân tử gồm có các đoạn của các kháng thể này. Các kháng thể theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể ở, nhưng thích hợp là các kháng thể đơn dòng. Các kháng thể đơn dòng được sử dụng theo sáng chế bao gồm không chỉ các kháng thể đơn dòng có nguồn gốc từ các động vật như người, chuột, động vật gặm nhấm, chuột hamster, thỏ, cừu, lạc đà, và khỉ, mà còn bao gồm các kháng thể tái tổ hợp gen biến đổi nhân tạo như các kháng thể dạng khảm, các kháng thể được làm tương thích với người, và các kháng thể đặc hiệu kép.

Hơn thế nữa, các chuỗi L của kháng thể mà sẽ trở thành phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế có thể khác nhau, nhưng thích hợp là có các chuỗi L gắn kết chung.

Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế thích hợp là các kháng thể tái tổ hợp được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tái kết hợp gen (xem, ví dụ, Borrebaeck CAK and Larrick JW, Therapeutic Monoclonal Antibodies, được công bố ở Anh quốc bởi MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Các kháng thể tái tổ hợp có thể thu được bằng cách nhân bản các kháng thể mã hóa DNAs từ các tế bào lai hoặc các tế bào tạo ra kháng thể, như các tế bào bạch huyết nhạy cảm, mà tạo ra các kháng thể, chèn chúng vào các vector phù hợp, và sau đó đưa chúng vào trong các vật chủ (các tế bào vật chủ) để tạo ra các kháng thể.

Hơn thế nữa, các kháng thể theo sáng chế có thể bao gồm không chỉ toàn bộ kháng thể mà còn các đoạn kháng thể và các kháng thể trọng lượng phân tử thấp (các thể nhỏ), và các kháng thể biến đổi.

Ví dụ, các đoạn kháng thể hoặc các thể nhỏ bao gồm các thể kẹp (Dbs), các phân tử kháng thể mạch thẳng, và kháng thể chuỗi đơn (sau đây, cũng được nhắc tới như là scFvs). Ở đây, “đoạn Fv” được xác định như đoạn kháng thể nhỏ nhất bao gồm một vị trí nhận dạng kháng nguyên toàn bộ và vị trí gắn kết.

Đoạn “Fv” là chất nhị trùng (chất nhị trùng VH-VL) trong đó vùng biến đổi chuỗi H (VH) và vùng biến đổi chuỗi L (VL) được liên kết chắc chắn bằng liên kết không cộng hóa trị. Ba vùng xác định bổ trợ (CDR) của mỗi trong số các vùng biến đổi tương tác với nhau để tạo thành vị trí gắn kết kháng nguyên trên bề mặt của chất nhị trùng VH-VL. Sáu CDR trao vị trí gắn kết kháng nguyên cho kháng thể. Tuy nhiên, một vùng biến đổi (hoặc một nửa của Fv chỉ

gồm có ba CDR đặc trưng cho kháng nguyên) riêng rẽ có thể nhận dạng và gắn kết với kháng nguyên, nhờ ái lực của nó thấp hơn ái lực của toàn bộ vị trí.

Đoạn Fab (cũng có tên gọi là F(ab)) còn bao gồm vùng ổn định chuỗi L và vùng ổn định chuỗi H (CH1). Đoạn Fab' khác đoạn Fab trong đó nó còn bao gồm một vài gốc có nguồn gốc từ đầu tận cùng carboxyl của vùng CH1 chuỗi H, gồm có một hoặc nhiều xystein từ vùng nối của kháng thể. Fab'-SH đề cập đến Fab' trong đó một hoặc nhiều gốc xystein của vùng ổn định của nó bao gồm nhóm thiol tự do. Đoạn F(ab') được tạo ra bằng sự phân tách của các liên kết disulfit giữa các gốc xystein trong vùng nối của pepxin F(ab')₂ tiêu hóa được. Các đoạn kháng thể liên kết hóa học khác cũng đã được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các thể kép là các thể nhỏ hóa trị hai được cấu thành bởi sự hợp nhất gen (Holliger, P. và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); EP 404,097; WO 93/11161). Các thể kép là các chất nhị trùng bao gồm hai chuỗi polypeptit, trong đó mỗi chuỗi polypeptit bao gồm vùng biến đổi chuỗi L (VL) và vùng biến đổi chuỗi H (VH) được liên kết bằng một liên kết đủ ngắn để ngăn ngừa sự kết hợp của hai miền này trong cùng chuỗi, ví dụ, thích hợp là sự liên kết của 2 đến 12 axit amin, thích hợp hơn là 3 đến 10 axit amin, cụ thể là khoảng 5 axit amin. Chuỗi polypeptit tạo thành chất nhị trùng do sự liên kết giữa VL và VH được mã hóa trên cùng polypeptit là quá ngắn để tạo thành một đoạn vùng biến đổi chuỗi đơn. Do đó, các thể kép bao gồm hai vị trí gắn kết kháng nguyên.

Kháng thể chuỗi đơn hoặc đoạn kháng thể scFv bao gồm các vùng VH và VL của kháng thể, và các vùng này tồn tại trong polypeptit chuỗi đơn. Nói chung, polypeptit Fv còn bao gồm liên kết polypeptit giữa các vùng VH và VL,

và điều này cho phép scFv tạo thành cấu trúc cần thiết cho việc gắn kết kháng nguyên (đề xem xét trên scFvs, xem Pluckthun “The Pharmacology of Monoclonal Antibodies” Vol. 113 (Rosenburg and Moore ed. (Springer Verlag, New York) pp,269-315, 1994). Trong nội dung của sáng chế, các liên kết không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ức chế sự biểu hiện của các vùng biến đổi kháng thể được liên kết ở các đầu của chúng.

Các kháng thể đặc hiệu kép typ IgG có thể được tiết ra từ các tế bào lai thể lai (quadromas) được tạo ra bằng cách hợp nhất hai loại tế bào lai tạo ra các kháng thể IgG (Milstein C và *các đồng tác giả* Nature 1983, 305: 537-540). Chúng cũng có thể được tiết ra bằng cách lấy các gen chuỗi L và chuỗi H tạo thành hai loại IgGs quan tâm, tổng số bốn loại gen, và đưa chúng vào các tế bào để đồng biểu hiện các gen.

Trong trường hợp này, bằng cách đưa vào những sự thay thế axit amin phù hợp cho các vùng CH3 của các chuỗi H, IgGs có sự kết hợp không đồng nhất của các chuỗi H có thể được ưu tiên tiết ra (Ridgway JB và *các đồng tác giả* Protein Engineering 1996, 9: 617-621; Merchant AM và *các đồng tác giả* Nature Biotechnology 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; Davis JH và *các đồng tác giả* Protein Eng Des Sel. 2010, 4: 195-202).

Đề cập đến các chuỗi L, do sự khác biệt của các vùng biến đổi chuỗi L là thấp hơn của các vùng biến đổi chuỗi H, các chuỗi L gắn kết chung mà có thể trao khả năng gắn kết với cả hai chuỗi H có thể thu được. Các kháng thể theo sáng chế bao gồm các chuỗi L gắn kết chung. IgGs đặc hiệu kép có thể được biểu hiện hiệu quả bằng cách đưa vào các gen của chuỗi L gắn kết chung và cả hai chuỗi H trong các tế bào.

Các kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra bằng cách liên kết ngang hóa học Fab's. $F(ab')_2$ đặc hiệu kép có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách điều chế Fab' từ kháng thể, sử dụng nó để tạo ra Fab' maleimidized với ortho-phenylenedi-maleimide (o-PDM), và sau khi phản ứng nó với Fab' được điều chế từ kháng thể khác để liên kết ngang Fab's có nguồn gốc từ các kháng thể khác (Keler T và các đồng tác giả Cancer Research 1997, 57: 4008-4014). Phương pháp liên kết hóa học dẫn xuất axit thionitrobenzoic Fab' (TNB) và đoạn kháng thể như Fab'-thiol (SH) cũng đã được biết đến (Brennan M và các đồng tác giả Science 1985, 229: 81-83).

Thay cho liên kết ngang hóa học, dây kéo leuxin có nguồn gốc từ Fos và Jun cũng có thể được sử dụng. Sự tạo thành ưu tiên của các chất dị nhị trùng bằng Fos và Jun là hữu dụng, thậm chí nhờ chúng cũng tạo thành các chất đồng nhị trùng. Fab' cho các chất đồng nhị trùng dây kéo leuxin Fos được bổ sung, và Fab' khác cho các chất đồng nhị trùng dây kéo leuxin Jun được bổ sung được biểu hiện và được điều chế. Fab'-Fos và Fab'-Jun đơn phân được hạn chế dưới các điều kiện ẩm áp được trộn và được phản ứng để tạo thành $F(ab')_2$ đặc hiệu kép (Kostelny SA và các đồng tác giả J. of Immunology, 1992, 148: 1547-53). Phương pháp này có thể được áp dụng không chỉ với Fab's mà còn với scFvs, Fvs, và tương tự.

Hơn thế nữa, các kháng thể đặc hiệu kép gồm có $sc(Fv)_2$ như IgG-scFv (Protein Eng Des Sel. 2010 Apr; 23(4): 221-8) và BiTE (Drug Discov Today. 2005 Sep 15; 10(18): 1237-44.), DVD-Ig (Nat Biotechnol. 2007 Nov; 25(11): 1290-7. Epub 2007 Oct 14.; và MAbs. 2009 Jul; 1(4): 339-47. Epub 2009 Jul 10.), và các kháng thể đặc hiệu kép khác (IDrugs 2010, 13: 698-700) gồm có các kháng thể hai trong một (Science. 2009 Mar 20; 323(5921): 1610-4; và

Immunotherapy. 2009 Sep; 1(5): 749-51.), Tri-Fab, tandem scFv, và các thể kép đã được biết đến (MAbs. 2009 November; 1(6): 539-547). Ngoài ra, ngay cả khi sử dụng các dạng phân tử như scFv-Fc và Fc giàn, các kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra hiệu quả bằng cách ưu tiên tiết ra sự kết hợp khác loại của Fcs (Ridgway JB và các đồng tác giả, Protein Engineering 1996, 9: 617-621; Merchant AM và các đồng tác giả Nature Biotechnology 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; và Davis JH và các đồng tác giả, Protein Eng Des Sel. 2010, 4: 195-202.).

Kháng thể đặc hiệu kép cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng thể kép. Thể kép đặc hiệu kép là chất dị nhị trùng của hai đoạn scFv tạp giao. Cụ thể hơn, nó được tạo ra bằng việc tạo thành chất dị nhị trùng sử dụng VH(A)-VL(B) và VH(B)-VL(A) được điều chế bằng cách liên kết các VH và các VL có nguồn gốc từ hai loại kháng thể, A và B, sử dụng cầu nối tương đối ngắn của khoảng 5 gốc (Holliger P và các đồng tác giả Proc Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90: 6444-6448).

Cấu trúc mong muốn có thể đạt được bằng cách liên kết hai scFvs với cầu nối tương đối dài và dễ uốn gồm có khoảng 15 gốc (thể kép chuỗi đơn: Kipriyanov SM và các đồng tác giả J. of Molecular Biology. 1999, 293: 41-56), và kiểm soát những sự thay thế axit amin thích hợp (các nút bấm vào các lỗ: Zhu Z và các đồng tác giả Protein Science. 1997, 6: 781-788; VH/VL interface engineering: Igawa T và các đồng tác giả Protein Eng Des Sel. 2010, 8: 667-77).

Sc(Fv)₂ có thể được tạo ra bằng cách liên kết hai loại scFvs với cầu nối tương đối dài và dễ uốn, gồm có khoảng 15 gốc, cũng có thể là kháng thể đặc hiệu kép (Mallender WD và các đồng tác giả J. of Biological Chemistry, 1994, 269: 199-206).

Các ví dụ về các kháng thể biến đổi bao gồm các kháng thể được liên kết với các phân tử khác như polyetylen glycol (PEG). Các kháng thể của sáng chế bao gồm các kháng thể biến đổi này. Trong nội dung của sáng chế, chất để trong đó các kháng thể biến đổi được liên kết không bị giới hạn. Các kháng thể biến đổi này có thể thu được bằng cách biến đổi hóa học các kháng thể đã thu được. Các phương pháp này cũng đã có trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các kháng thể của sáng chế bao gồm các kháng thể người, các kháng thể động vật gặm nhấm, các kháng thể chuột, hoặc các kháng thể tương tự, và các gốc của chúng không bị giới hạn. Chúng cũng có thể là các kháng thể biến đổi gen, như các kháng thể dạng khảm hoặc được làm tương thích với người.

Các phương pháp để thu được các kháng thể người đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các động vật chuyển gen mang toàn bộ kho gen kháng thể người có thể được gây miễn dịch với các kháng nguyên mong muốn để thu được các kháng thể người mong muốn (xem Đơn sáng chế quốc tế số WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096, và WO 96/33735).

Các kháng thể biến đổi gen cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết. Cụ thể là, ví dụ, các kháng thể dạng khảm có thể bao gồm chuỗi H và các vùng biến đổi chuỗi L của kháng thể động vật được gây miễn dịch, và chuỗi H và các vùng ổn định chuỗi L của kháng thể người. Các kháng thể dạng khảm có thể thu được bằng sự liên kết DNAs mã hóa các vùng biến đổi của kháng thể có nguồn gốc từ động vật được gây miễn dịch, với DNAs mã hóa các vùng ổn định của kháng thể người, chèn chúng vào trong vector biểu hiện, và sau đó đưa nó vào các vật chủ tế bào để tạo ra các kháng thể.

Các kháng thể được làm tương thích với người là các kháng thể biến đổi thường được đề cập đến như các kháng thể người “tạo lại hình dáng”. Kháng thể được làm tương thích với người được dựng bằng cách chuyển CDR của kháng thể có nguồn gốc từ động vật được gây miễn dịch cho các vùng xác định hỗ trợ của kháng thể người. Các kỹ thuật tái kết hợp gen thông thường cho các mục đích này là đã được biết (xem Công bố đơn sáng chế Châu Âu số EP 239400; Công bố đơn quốc tế số WO 96/02576; Sato K và các đồng tác giả, *Cancer Research* 1993, 53: 851-856; Công bố đơn quốc tế số WO 99/51743).

Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế là các phân tử nhận dạng F.IX và/hoặc F.IXa, và F.X, và thay thế về mặt chức năng cho chức năng đồng hệ số của F.VIII, và khác biệt ở chỗ các phân tử có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao so với hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ (được mô tả trong WO 2006/109592) mà đã được biết đến như kháng thể đặc hiệu kép thay thế về mặt chức năng cho F.VIII. Hơn thế nữa, các kháng thể theo sáng chế thường có cấu trúc trong đó bao gồm vùng biến đổi của kháng thể kháng F.IXa và vùng biến đổi của kháng thể kháng F.X.

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho F.VIII, trong đó bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa và vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai nhận ra F.X, trong đó chức năng thay thế cho chức năng của F.VIII là do hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao hơn so với hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kép (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) trong đó bao gồm các chuỗi H bao gồm SEQ ID NO: 165 và 166, và chuỗi L gắn kết chung bao gồm SEQ ID NO: 167.

Phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế bao gồm polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên

nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa, và polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên nhận ra F.X. Mỗi polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba, và polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H kháng thể và vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi L kháng thể.

Ví dụ, trong phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế, polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H và chuỗi L của kháng thể chống lại F.IX hoặc F.IXa tương ứng; và polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H và chuỗi L của kháng thể chống lại F.X tương ứng.

Cùng lúc, các vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi L kháng thể được bao gồm trong polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba, và polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư có thể là các chuỗi L gắn kết chung.

Polypeptit gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi L kháng thể theo sáng chế thích hợp là polypeptit trong đó bao gồm toàn bộ hoặc một phần của trình tự chuỗi L kháng thể gắn kết với F.IX, F.IXa và/hoặc F.X.

Các phương án ưu tiên về vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất của kháng thể theo sáng chế cụ thể bao gồm các vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin của:

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q1 (SEQ ID NO: 75, 76, và 77 tương ứng);

Các trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q31 (SEQ ID NO: 78, 79, và 80 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q64 (SEQ ID NO: 81, 82, và 83 tương ứng);

Trình tự mỗi CDR1, 2, và 3 chuỗi H Q85 (SEQ ID NO: 84, 85, và 86 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q153 (SEQ ID NO: 87, 88, và 89 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q354 (SEQ ID NO: 90, 91, và 92 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q360 (SEQ ID NO: 93, 94, và 95 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q405 (SEQ ID NO: 96, 97, và 98 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q458 (SEQ ID NO: 99, 100, và 101 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q460 (SEQ ID NO: 102, 103, và 104 tương ứng); và

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H Q499 (SEQ ID NO: 105, 106, và 107 tương ứng)

được đề cập đến trong các ví dụ được mô tả sau đây, hoặc các vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương với chúng.

Các phương án ưu tiên về vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai cụ thể bao gồm, ví dụ, các vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin của:

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J232 (SEQ ID NO: 108, 109, và 110 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J259 (SEQ ID NO: 111, 112, và 113 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J268 (SEQ ID NO: 114, 115, và 116 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J300 (SEQ ID NO: 117, 118, và 119 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J321 (SEQ ID NO: 120, 121, và 122 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J326 (SEQ ID NO: 123, 124, và 125 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J327 (SEQ ID NO: 126, 127, và 128 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J339 (SEQ ID NO: 129, 130, và 131 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J344 (SEQ ID NO: 132, 133, và 134 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J346 (SEQ ID NO: 135, 136, và 137 tương ứng); và

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi H J142 (SEQ ID NO: 174, 175, và 176 tương ứng)

được đề cập đến trong các ví dụ được mô tả sau đây, hoặc các vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương với chúng.

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương, và vị trí gắn kết kháng nguyên của

polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 75, 76, và 77 (CDR chuỗi H của Q1) tương ứng;
- (a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 78, 79, và 80 (CDR chuỗi H của Q31) tương ứng;
- (a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 81, 82, và 83 (CDR chuỗi H của Q64) tương ứng;
- (a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 84, 85, và 86 (CDR chuỗi H của Q85) tương ứng;
- (a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 87, 88, và 89 (CDR chuỗi H của Q153) tương ứng;
- (a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 90, 91, và 92 (CDR chuỗi H của Q354) tương ứng;
- (a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 93, 94, và 95 (CDR chuỗi H của Q360) tương ứng;
- (a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2,

và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 96, 97, và 98 (CDR chuỗi H của Q405) tương ứng;

- (a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 99, 100, và 101 (CDR chuỗi H của Q458) tương ứng;
- (a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 102, 103, và 104 (CDR chuỗi H của Q460) tương ứng;
- (a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 105, 106, và 107 (CDR chuỗi H của Q499) tương ứng;
- (b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 108, 109, và 110 (CDR chuỗi H của J232) tương ứng;
- (b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 111, 112, và 113 (CDR chuỗi H của J259) tương ứng;
- (b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 114, 115, và 116 (CDR chuỗi H của J268) tương ứng;
- (b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 117, 118, và 119 (CDR chuỗi H của J300) tương ứng;
- (b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 120, 121, và 122 (CDR chuỗi H của

J321) tương ứng;

- (b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 123, 124, và 125 (CDR chuỗi H của J326) tương ứng;
- (b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 126, 127, và 128 (CDR chuỗi H của J327) tương ứng;
- (b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 129, 130, và 131 (CDR chuỗi H của J339) tương ứng;
- (b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 132, 133, và 134 (CDR chuỗi H của J344) tương ứng;
- (b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 135, 136, và 137 (CDR chuỗi H của J346) tương ứng; và
- (b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 174, 175, và 176 (CDR chuỗi H của J142) tương ứng.

Các phương án ưu tiên về vị trí gắn kết kháng nguyên của các polypeptit thứ ba và thứ tư cụ thể là bao gồm, ví dụ, các vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin của:

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L2 (SEQ ID NO: 138, 139, và 140 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L45 (SEQ ID NO: 141, 142, và 143

tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L248 (SEQ ID NO: 144, 145, và 146 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L324 (SEQ ID NO: 147, 148, và 149 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L334 (SEQ ID NO: 150, 151, và 152 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L377 (SEQ ID NO: 153, 154, và 155 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L404 (SEQ ID NO: 156, 157, và 158 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L406 (SEQ ID NO: 159, 160, và 161 tương ứng);

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L408 (SEQ ID NO: 162, 163, và 164 tương ứng); và

Trình tự CDR1, 2, và 3 mỗi chuỗi L L180 (SEQ ID NO: 177, 178, và 179 tương ứng)

được đề cập đến trong các ví dụ được mô tả sau đây, hoặc các vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương với chúng.

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ dưới đây (c1) đến (c10), hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 138, 139, và 140 (CDR chuỗi L của L2) tương ứng;
- (c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 141, 142, và 143 (CDR chuỗi L của L45) tương ứng;
- (c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 144, 145, và 146 (CDR chuỗi L của L248) tương ứng;
- (c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 147, 148, và 149 (CDR chuỗi L của L324) tương ứng;
- (c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 150, 151, và 152 (CDR chuỗi L của L334) tương ứng;
- (c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 153, 154, và 155 (CDR chuỗi L của L377) tương ứng;
- (c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 156, 157, và 158 (CDR chuỗi L của L404) tương ứng;
- (c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 159, 160, và 161 (CDR chuỗi L của L406) tương ứng;
- (c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và

3 chuỗi L của SEQ ID NO: 137, 138, và 139 (CDR chuỗi L của L408) tương ứng; và

- (c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 177, 178, và 179 (CDR chuỗi L của L180) tương ứng.

Các trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi H của Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354, Q360, Q405, Q458, Q460, và Q499 theo sáng chế được chỉ định bởi các SEQ ID NO tương ứng dưới đây.

Q1: SEQ ID NO: 35

Q31: SEQ ID NO: 36

Q64: SEQ ID NO: 37

Q85: SEQ ID NO: 38

Q153: SEQ ID NO: 39

Q354: SEQ ID NO: 40

Q360: SEQ ID NO: 41

Q405: SEQ ID NO: 42

Q458: SEQ ID NO: 43

Q460: SEQ ID NO: 44

Q499: SEQ ID NO: 45

Các trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi H của J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346, và J142 theo sáng chế được chỉ định bởi các SEQ ID NO tương ứng dưới đây.

J232: SEQ ID NO: 46

J259: SEQ ID NO: 47

J268: SEQ ID NO: 48

J300: SEQ ID NO: 49

J321: SEQ ID NO: 50

J326: SEQ ID NO: 51

J327: SEQ ID NO: 52

J339: SEQ ID NO: 53

J344: SEQ ID NO: 54

J346: SEQ ID NO: 55

J142: SEQ ID NO: 172

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương, và vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 35 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q1);
- (a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 36 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q31);
- (a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 37 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q64);
- (a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 38 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q85);

- (a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 39 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q153);
- (a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 40 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q354);
- (a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 41 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q360);
- (a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 42 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q405);
- (a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 43 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q458);
- (a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 44 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q460);
- (a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 45 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q499);
- (b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 46 (Vùng biến đổi chuỗi H của J232);
- (b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 47 (Vùng biến đổi chuỗi H của J259);
- (b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 48 (Vùng biến đổi chuỗi H của J268);
- (b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 49 (Vùng biến đổi chuỗi H của J300);
- (b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 50 (Vùng biến đổi chuỗi H của J321);
- (b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi

- chuỗi H của SEQ ID NO: 51 (Vùng biến đổi chuỗi H của J326);
- (b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 52 (Vùng biến đổi chuỗi H của J327);
- (b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 53 (Vùng biến đổi chuỗi H của J339);
- (b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 54 (Vùng biến đổi chuỗi H của J344);
- (b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 55 (Vùng biến đổi chuỗi H của J346); và
- (b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 172 (Vùng biến đổi chuỗi H của J142).

Ngoài ra, các trình tự axit amin của các vùng biến đổi chuỗi L của L2, L45, L248, L324, L334, L377, L404, L406, L408, và L180 theo sáng chế được chỉ định bởi các SEQ ID NO tương ứng dưới đây.

L2: SEQ ID NO: 56

L45: SEQ ID NO: 57

L248: SEQ ID NO: 58

L324: SEQ ID NO: 59

L334: SEQ ID NO: 60

L377: SEQ ID NO: 61

L404: SEQ ID NO: 62

L406: SEQ ID NO: 63

L408: SEQ ID NO: 64

L180: SEQ ID NO: 173

Cụ thể hơn, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc

hiệu, trong đó các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương:

- (c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 56 (Vùng biến đổi chuỗi L của L2);
- (c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 57 (Vùng biến đổi chuỗi L của L45);
- (c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 58 (Vùng biến đổi chuỗi L của L248);
- (c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 59 (Vùng biến đổi chuỗi L của L324);
- (c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 60 (Vùng biến đổi chuỗi L của L334);
- (c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 61 (Vùng biến đổi chuỗi L của L377);
- (c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 62 (Vùng biến đổi chuỗi L của L404);
- (c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 63 (Vùng biến đổi chuỗi L của L406);
- (c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 64 (Vùng biến đổi chuỗi L của L408); và
- (c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 173 (Vùng biến đổi chuỗi L của L180).

Các trình tự axit amin của CDR1 đến 3 và FR1 đến 4 trong mỗi trong số các trình tự như được mô tả ở các Fig. 3A đến Fig.3D.

Khi tạo ra toàn bộ độ dài kháng thể sử dụng các vùng biến đổi được bộc lộ theo sáng chế, mà không có các giới hạn cụ thể, các vùng ổn định đã được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật có thể được sử dụng. Ví dụ, các vùng ổn định được mô tả trong “Sequences of proteins of immunological interest”, (1991), U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service National Institutes of Health, or “An efficient route to human bispecific IgG”, (1998). *Nature Biotechnology* vol. 16, 677-681 có thể được sử dụng. Các ví dụ được ưa thích về các vùng ổn định kháng thể của sáng chế bao gồm các vùng ổn định của các kháng thể IgG. Khi sử dụng vùng ổn định của kháng thể IgG, loại của nó không bị giới hạn, và vùng ổn định của lớp phụ IgG như IgG1, IgG2, IgG3, hoặc IgG4 có thể được sử dụng. Hơn thế nữa, các sự biến đổi axit amin có thể được đưa vào vùng ổn định của các lớp phụ IgG này. Các sự biến đổi axit amin cần được đưa vào có thể là, ví dụ, các sự biến đổi axit amin nâng cao hoặc sự suy giảm gắn kết với các thụ thể Fcγ (*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 14; 103(11): 4005-10; và *MAbs.* 2009 Nov; 1(6): 572-9), hoặc nâng cao hoặc suy giảm gắn kết với FcRn (*J Biol Chem.* 2001 Mar 2; 276(9): 6591-604; *Int Immunol.* 2006 Dec; 18(12): 1759-69; và *J Biol Chem.* 2006 Aug 18; 281(33): 23514-24), nhưng không còn bị giới hạn. Hai loại chuỗi H phải được dị liên kết để tạo ra kháng thể đặc hiệu kép. Kỹ thuật các nút bấm vào các lỗ (*J Immunol Methods.* 2001 Feb 1; 248(1-2): 7-15; và *J Biol Chem.* 2010 Jul 2; 285(27): 20850-9), kỹ thuật lực đẩy tĩnh điện (WO 2006/106905), the SEEDbody technology (*Protein Eng Des Sel.* 2010 Apr; 23(4): 195-202), và kỹ thuật tương tự có thể được sử dụng để liên kết hai loại dị chuỗi H nhờ miền

CH3. Hơn thế nữa, các kháng thể của sáng chế có thể là các kháng thể có chuỗi đường không hoàn toàn hoặc bị biến đổi. Các ví dụ về các kháng thể có các chuỗi đường không hoàn toàn hoặc bị biến đổi bao gồm các kháng thể được sử dụng kỹ thuật di truyền glycosyl hóa (như WO 99/54342), các kháng thể có các chuỗi đường được khử fucosyl hóa (WO 00/61739, WO 02/31140, WO 2006/067847, WO 2006/067913, v.v.), và các kháng thể có chuỗi đường với GlcNAc cắt đôi (như WO 02/79255). Các ví dụ đã biết về các phương pháp sản xuất các kháng thể IgG thiếu hụt chuỗi đường bao gồm phương pháp tạo ra sự biến đổi cho asparagin ở vị trí 297 theo cách đánh số EU (J Clin Pharmacol. 2010 May; 50(5): 494-506), và phương pháp tạo ra IgG sử dụng *Escherichia coli* (J Immunol Methods. 2002 May 1; 263(1-2): 133-47; và J Biol Chem. 2010 Jul 2; 285(27): 20850-9). Hơn thế nữa, tính không đồng nhất xảy ra cùng sự loại bỏ lysine tận cùng C trong IgG, và tính không đồng nhất xảy ra cùng việc ghép cặp sai các liên kết disulfit trong vùng nối của IgG2 có thể bị suy giảm bằng cách đưa vào các loại bỏ/thay thế axit amin (WO 2009/041613).

Sáng chế cung cấp, ví dụ, các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó các polypeptit thứ nhất và thứ hai bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể, và các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể.

Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm (d1) đến (d6) dưới đây hoặc nhóm bao gồm (d7) đến (d9) dưới đây, và polypeptit thứ hai bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ nhóm khác từ các trình tự axit amin của polypeptit thứ

nhất nêu trên:

- (d1) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 65 (G4k);
- (d2) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 66 (z7);
- (d3) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 67 (z55);
- (d4) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 68 (z106);
- (d5) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 69 (z118);
- (d6) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 70 (z121);
- (d7) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 71 (G4h);
- (d8) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 72 (z107); và
- (d9) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 73 (z119).

Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin dưới đây của:

- (e) vùng ổn định chuỗi L của SEQ ID NO: 74 (k).

Theo sáng chế, cụm từ “thay thế về mặt chức năng cho F.VIII” có nghĩa là F.IX và/hoặc F.IXa, và F.X được nhận dạng, và sự hoạt hóa của F.X được đẩy mạnh (Hệ hệ F.Xa được đẩy mạnh).

Theo sáng chế, “hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa” có thể được xác nhận bằng cách đánh giá các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế nhờ sử dụng, ví dụ, hệ đo gồm có F.XIa (enzym hoạt hóa F.IX), chất nền tổng hợp F.IX, F.X, F S-2222 (chất nền tổng hợp của F.Xa), và các phospholipit. Hệ đo này thể hiện sự tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của bệnh và các triệu chứng lâm sàng ở các trường hợp chứng máu loãng khó đông A (Rosen S, Andersson M, Blombäck M và các đồng tác giả, Clinical applications of a chromogenic substance method for determination of FVIII activative. Thromb

Haemost 1985, 54: 811-23). Đó là, theo hệ đo hiện nay, các chất nền thử nghiệm thể hiện hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao hơn được mong đợi để thể hiện các hiệu quả cầm máu tốt hơn chống lại các triệu chứng chảy máu ở chứng máu loãng khó đông A. Với các kết quả này, nếu phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII là phân tử có hoạt tính cao hơn hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, nó có thể mang lại hoạt tính đẩy mạnh đông máu xuất sắc, và các hiệu quả xuất sắc có thể đã thu được như một thành phần được để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu. Để thu được các hiệu quả xuất sắc như thành phần được nêu trên, ví dụ, hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 thích hợp là không nhỏ hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, và cụ thể là, hoạt tính thích hợp hơn là giống như hoặc không nhỏ hơn của Q153-G4k/J142-G4h/L180-k. Ở đây, “hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa” là giá trị đã thu được bằng cách trừ thay đổi về sự hấp thu trên 20 phút trong dung môi từ thay đổi về sự hấp thu trên 20 phút trong dung dịch kháng thể.

Một phương án được ưu tiên của sáng chế là kháng thể đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho F.VIII, trong đó nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa, và F.X.

Các kháng thể đa đặc hiệu nêu trên theo sáng chế là các kháng thể thích hợp trong đó bao gồm CDR chuỗi H của các kháng thể kháng F.IX/F.IXa hoặc CDR có chức năng tương đương với chúng, và CDR chuỗi H của các kháng thể kháng F.X hoặc CDR tương đương với chúng.

Hơn thế nữa, các kháng thể theo sáng chế là các kháng thể thích hợp gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên có:

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 75, 76,

và 77 (CDR chuỗi H của Q1) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 78, 79, và 80 (CDR chuỗi H của Q31) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 81, 82, và 83 (CDR chuỗi H của Q64) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 84, 85, và 86 (CDR chuỗi H của Q85) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 87, 88, và 89 (CDR chuỗi H của Q153) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 90, 91, và 92 (CDR chuỗi H của Q354) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 93, 94, và 95 (CDR chuỗi H của Q360) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 96, 97, và 98 (CDR chuỗi H của Q405) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 99, 100, và 101 (CDR chuỗi H của Q458) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 102, 103, và 104 (CDR chuỗi H của Q460) tương ứng; hoặc

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 105, 106, và 107 (CDR chuỗi H của Q499) tương ứng,

trong kháng thể kháng F.IX/IXa, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương với nó, và

vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có:

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 108, 109,

và 110 (CDR chuỗi H của J232) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 111, 112, và 113 (CDR chuỗi H của J259) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 114, 115, và 116 (CDR chuỗi H của J268) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 117, 118, và 119 (CDR chuỗi H của J300) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 120, 121, và 122 (CDR chuỗi H của J321) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 123, 124, và 125 (CDR chuỗi H của J326) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 126, 127, và 128 (CDR chuỗi H của J327) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 129, 130, và 131 (CDR chuỗi H của J339) tương ứng;

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 132, 133, và 134 (CDR chuỗi H của J334) tương ứng;

Các trình tự axit amin của các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 135, 136, và 137 (CDR chuỗi H của J346) tương ứng; hoặc

Các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO 174, 175, và 176 (CDR chuỗi H của J142) tương ứng,

trong kháng thể kháng F.X, hoặc vị trí gắn kết kháng nguyên có chức năng tương đương với nó.

Theo sáng chế, “các vị trí gắn kết kháng nguyên là tương đương chức năng” có nghĩa là các hoạt động thay thế chức năng cho F.VIII có được bằng các

phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có các vị trí gắn kết kháng nguyên tương đương.

Theo sáng chế, thuật ngữ “tương đương” không cần thiết phải có nghĩa cùng mức độ hoạt tính, và hoạt tính có thể được tăng cường, hoặc hoạt tính có thể bị suy giảm miễn là hoạt tính cao hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ theo hệ đo được mô tả ở trên, hoặc thích hợp là hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 là tương đương với hoặc không nhỏ hơn của Q153-G4k/J142-G4h/L180-k.

Các kháng thể nêu trên có thể có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin, loại bỏ, bổ sung, và/hoặc chèn vào vùng biến đổi (các trình tự CDR và/hoặc các trình tự FR) của trình tự axit amin với điều kiện là chúng có hoạt tính cao hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ theo hệ đo được mô tả ở phần trên ở trang 35, các dòng 11-30, hoặc thích hợp là hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 là tương đương với hoặc không nhỏ hơn của Q153-G4k/J142-G4h/L180-k. Phương pháp tạo ra các sự biến đổi trong các protein cũng đã được biết đến đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật như là phương pháp để tạo ra một hoặc nhiều sự thay thế axit amin, loại bỏ, bổ sung, và/hoặc chèn vào trình tự axit amin. Ví dụ, người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật có thể điều chế sự đột biến mong muốn có chức năng tương đương nhiều mỗi polypeptit đa đặc trưng có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII bằng cách đưa vào các sự biến đổi thích hợp trong trình tự axit amin sử dụng đột biến hướng vị trí (Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, và Nakagawa, M. (1995). *An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis*. Gene 152: 271-275; Zoller, MJ, và Smith, M. (1983) Đột biến hướng oligonucleotit của các đoạn DNA được vô tính trong các vector M13.

Methods Enzymol. 100: 468-500; Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M, và Fritz, HJ (1984). DNA kép có khe gần như cấu trúc biến đổi hướng oligonucleotit. Các axit nucleic Res. 12, 9441-9456; Kramer W, và Fritz HJ (1987) Cấu trúc hướng của các biến đổi oligonucleotit nhờ các phương pháp DNA kép có khe. Enzymol. 154: 350-367; và Kunkel, TA (1985) Đột biến đặc hiệu vị trí nhanh và hiệu quả không có lựa chọn phenotyp. Proc Natl Acad Sci U S A. 82: 488-492) và tương tự.

Như thí dụ, các kháng thể của sáng chế cũng bao gồm các kháng thể có một hoặc nhiều sự biến đổi axit amin trong vùng biến đổi, và có hoạt tính cao hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ theo hệ đo được mô tả ở trên ở trang 35, các dòng 11-30, hoặc thích hợp là hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 là tương đương với hoặc không nhỏ hơn của Q153-G4k/J142-G4h/L180-k.

Khi một gốc axit amin được thay đổi, axit amin thích hợp là được biến đổi đối với các axit amin khác nhau mà bảo tồn các đặc tính của chuỗi bên axit amin. Các ví dụ về các đặc tính chuỗi bên axit amin là: các axit amin kỵ nước (A, I, L, M, F, P, W, Y, và V), các axit amin ưa nước (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S, và T), các axit amin có chứa các chuỗi bên béo (G, A, V, L, I, và P), các axit amin có chứa các chuỗi bên có chứa nhóm hydroxyl (S, T, và Y), các axit amin có chứa các chuỗi bên có chứa nhóm sulfur (C và M), các axit amin có chứa các chuỗi bên có chứa carboxylic axit- và amit (D, N, E, và Q), các axit amin có chứa các chuỗi bên gốc ba zơ (R, K, và H), và các axit amin có chứa các chuỗi bên thơm (H, F, Y, và W) (các axit amin được đại diện bởi các mã một chữ trong các ngoặc đơn). Các sự thay thế axit amin trong mỗi nhóm được gọi là các thay thế bảo tồn. Đã từng được biết rằng polypeptit có chứa trình tự axit amin

biến đổi trong đó một hoặc nhiều gốc axit amin trong một trình tự axit amin cụ thể được loại bỏ, được bổ sung, và/hoặc được thay thế bằng các axit amin khác có thể giữ lại hoạt tính sinh học gốc (Mark, D. F. và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA; (1984) 81: 5662-6; Zoller, M. J. and Smith, M., Axit nucleic Res. (1982) 10: 6487-500; Wang, A. và các đồng tác giả, Science (1984) 224: 1431-3; Dalbadie-McFarland, G. và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1982) 79: 6409-13). Các đột biến này có axit amin đồng nhất của ít nhất 70%, thích hợp hơn là ít nhất 75%, thích hợp hơn là ít nhất 80%, thích hợp hơn nữa là ít nhất 85%, thích hợp hơn nữa là ít nhất 90%, và thích hợp nhất là ít nhất 95%, các vùng biến đổi (ví dụ, các trình tự CDR, các trình tự FR, hoặc toàn bộ các vùng biến đổi) của sáng chế. Ở đây, trình tự đồng nhất được xác định như tỷ lệ phần trăm của các gốc đồng nhất với chúng trong trình tự axit amin gốc của vùng biến đổi chuỗi nặng hoặc vùng biến đổi chuỗi nhẹ, được xác định sau khi các trình tự được sắp thẳng hàng và các khe hở được tạo ra phù hợp để cực đại hóa trình tự đồng nhất khi cần thiết. Sự đồng nhất của các trình tự axit amin có thể được xác định bằng phương pháp được mô tả dưới đây.

Ngoài ra, các trình tự axit amin của các vùng biến đổi có sự thay thế, loại bỏ, bổ sung, và/hoặc chèn vào một hoặc nhiều axit amin trong trình tự axit amin của các vùng biến đổi (các trình tự CDR và/hoặc các trình tự FR) và có hoạt tính cao hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ theo hệ đo được mô tả ở trên ở trang 35, các dòng 11-30, hoặc thích hợp là hoạt tính đầy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 là tương đương với hoặc không nhỏ hơn của Q153-G4k/J142-G4h/L180-k có thể thu được từ các axit nucleic lai dưới các điều kiện nghiêm ngặt để axit nucleic được bao gồm trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của các vùng biến đổi. Các điều kiện lai

nghiêm ngặt để phân ly một axit nucleic lai dưới các điều kiện nghiêm ngặt để axit nucleic bao gồm trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của các vùng biến đổi bao gồm, ví dụ, các điều kiện của urê 6 M, 0,4% SDS, 0,5x SSC, và 37°C, hoặc các điều kiện lai có tính nghiêm ngặt tương đương thêm vào. Với các điều kiện nghiêm ngặt hơn, ví dụ, các điều kiện của urê 6 M, 0,4% SDS, 0,1x SSC, và 42°C, sự phân ly của các axit nucleic với tính tương đồng cao hơn nhiều có thể được mong đợi. Các trình tự của các axit nucleic phân ly có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết được mô tả dưới đây. Toàn bộ tính tương đồng trình tự nucleotit của axit nucleic phân ly ít nhất là 50% hoặc cao hơn trình tự đồng nhất, thích hợp là 70% hoặc cao hơn, thích hợp hơn là 90% hoặc cao hơn (ví dụ, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, hoặc cao hơn).

Các axit nucleic lai dưới các điều kiện nghiêm ngặt để axit nucleic được bao gồm trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của các vùng biến đổi cũng có thể được phân ly bằng cách sử dụng, bao gồm các phương pháp được mô tả ở trên sử dụng các kỹ thuật lai, các phương pháp khuếch đại gen như phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) sử dụng các gốc đơn nguyên tố được tổng hợp dựa vào thông tin về trình tự nucleotit mã hóa trình tự axit amin của các vùng biến đổi.

Sự đồng nhất của một trình tự nucleotit hoặc trình tự axit amin với trình tự khác có thể được xác định nhờ sử dụng thuật toán BLAST, bởi Karlin và Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 5873-7). Các chương trình như BLASTN và BLASTX được phát triển dựa trên thuật toán này (Altschul và các đồng tác giả, J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-10). Để phân tích các trình tự nucleotit theo BLASTN dựa vào BLAST, các thông số được thiết lập, ví dụ như, điểm = 100 và độ dài từ = 12. Mặt khác, các thông số được sử dụng để phân tích các trình tự axit amin bởi BLASTX dựa vào BLAST bao gồm, ví dụ, điểm = 50

và độ dài từ = 3. Các thông số mặc định cho mỗi chương trình được sử dụng khi sử dụng các chương trình BLAST và Gapped BLAST. Các kỹ thuật cụ thể để phân tích là đã được biến đến trong lĩnh vực kỹ thuật (xem trang web của Trung tâm Quốc gia về Thông tin Công nghệ sinh học (NCBI), Công cụ tìm kiếm sự sắp hàng quỹ tích cơ sở (BLAST); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Sáng chế cũng cung cấp các kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng các kháng thể được mô tả ở trên.

Dù kháng thể nhận ra epitop chồng lấp với epitop được nhận dạng bằng kháng thể khác có thể được xác nhận bằng sự cạnh tranh giữa hai kháng thể chống lại epitop. Sự cạnh tranh giữa các kháng thể có thể được đánh giá bằng các thử nghiệm gắn kết cạnh tranh sử dụng cách thức như thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA), phương pháp truyền năng lượng huỳnh quang (FRET), và kỹ thuật thử nghiệm vi lượng xác định flo (FMAT (Nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký)). Lượng các kháng thể gắn kết với kháng nguyên liên quan gián tiếp đến khả năng gắn kết của các kháng thể cạnh tranh ứng cử (các kháng thể thử nghiệm) mà gắn kết cạnh tranh với epitop chồng lấp. Nói cách khác, như là lượng của hoặc ái lực của các kháng thể thử nghiệm chống lại sự tăng cường các epitop chồng lấp, lượng các kháng thể gắn kết với sự suy giảm kháng nguyên, và lượng các kháng thể thử nghiệm gắn kết với sự tăng cường kháng nguyên. Cụ thể là, các kháng thể được dán nhãn phù hợp và các kháng thể cần được đánh giá được bổ sung đồng thời cho các kháng nguyên, và do đó các kháng thể liên kết được phát hiện bằng cách sử dụng nhãn. Lượng các kháng thể gắn kết với kháng nguyên có thể được xác định dễ dàng bằng cách dán nhãn các kháng thể trước. Nhãn này không bị giới hạn cụ thể, và phương pháp dán nhãn được chọn theo kỹ thuật thử nghiệm được sử dụng. Phương pháp dán nhãn bao

gồm dán nhãn huỳnh quang, dán nhãn phóng xạ, dán nhãn enzym, và phương pháp dán nhãn tương tự.

Ví dụ, các kháng thể dán nhãn huỳnh quang và các kháng thể không được dán nhãn hoặc các kháng thể thử nghiệm được bổ sung đồng thời để được giữ cố định với F.IX, F.IXa hoặc F.X, và các kháng thể được dán nhãn được dò bằng kỹ thuật thử nghiệm vi lượng xác định flo.

Ở đây, “kháng thể gắn kết với epitop trùng lặp” đề cập đến kháng thể có thể hạn chế sự gắn kết của kháng thể được dán nhãn bằng ít nhất 50% ở nồng độ thường cao hơn 100 lần, thích hợp là cao hơn 80 lần, thích hợp hơn là cao hơn 50 lần, thích hợp hơn nữa là cao hơn 30 lần, và thích hợp hơn nữa là cao hơn 10 lần nồng độ ở đó kháng thể không được dán nhãn hạn chế sự gắn kết của kháng thể được dán nhãn 50% (IC_{50}).

Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, mà có các vị trí gắn kết kháng nguyên của các kháng thể gắn kết với các epitop chồng lấp với các epitop được gắn kết bằng các kháng thể nêu trên, có thể mang lại hoạt tính xuất sắc về thay thế chức năng cho F.VIII. Hơn thế nữa, ở các vị trí gắn kết kháng nguyên của các kháng thể gắn kết với các epitop chồng lấp với các epitop được gắn kết bằng các kháng thể nêu trên, một hoặc nhiều axit amin có thể được thay đổi để thu được hoạt tính thay thế chức năng tốt hơn cho F.VIII. Các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng tốt hơn cho F.VIII có thể thu được bằng cách thay thế các axit amin của các vị trí gắn kết kháng nguyên và lựa chọn các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính cao hơn của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ theo hệ đo được mô tả ở trên, hoặc thích hợp là có hoạt tính đầy mạnh sự phát sinh F.Xa được đo dưới các điều kiện được mô tả trong Ví dụ 2 mà là tương đương với hoặc không nhỏ hơn của Q153-

G4k/J142-G4h/L180-k. Để thu được hoạt tính xuất sắc về thay thế chức năng cho F.VIII của sáng chế, các thay thế axit amin dưới đây được ưu tiên.

(1) Ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b, và 102 bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi H của kháng thể nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa được thế bằng axit amin khác

(2) Ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100, và 100a bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi H của kháng thể nhận ra F.X được thế bằng axit amin khác.

(3) Ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94, và 95 bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi L kháng thể được thế bằng axit amin khác.

Hơn thế nữa, theo sáng chế, các axit amin kháng thể được ưu tiên để thu được hoạt tính thay thế chức năng tốt hơn cho F.VIII bao gồm các axit amin được nêu trong (4) đến (6) dưới đây. Đề cập đến các axit amin này, chuỗi H kháng thể trước tiên có thể có các axit amin này, hoặc các axit amin chuỗi H kháng thể có thể được biến đổi để có trình tự này.

(4) Chuỗi H kháng thể nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa, trong đó, bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 34 là isoleuxin, gốc axit amin ở vị trí 35 là asparagin, glutamin, hoặc serin, gốc axit amin ở vị trí 49 là serin, gốc axit amin ở vị trí 61 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 62 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 96 là serin hoặc threonin, gốc axit amin ở vị trí 98 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 100 là phenylalanin hoặc tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100b là glyxin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 102 là tyrosin.

(5) Chuỗi H kháng thể nhận ra F.X, trong đó, bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 35 là axit aspartic, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin

ở vị trí 73 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 76 là glyxin, gốc axit amin ở vị trí 96 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 98 là tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100 là tyrosin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 100a là histidin.

(6) Chuỗi L kháng thể, trong đó, bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 27 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 30 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 31 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 32 là glutamin, gốc axit amin ở vị trí 50 là arginin hoặc glutamin, gốc axit amin ở vị trí 52 là serin, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 54 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 55 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 92 là serin, gốc axit amin ở vị trí 93 là serin, gốc axit amin ở vị trí 94 là prolin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 95 là prolin.

Trong số các gốc axit amin kháng thể nêu trên của (1) đến (6), các vị trí thuận lợi của các gốc axit amin để thu được hoạt tính như F.VIII xuất sắc cụ thể là được thể hiện trong (1) đến (3) dưới đây.

(1) Các gốc axit amin ở các vị trí 34, 35, 61, 98, 100, và 100b, cụ thể là các gốc axit amin ở các vị trí 61 và 100, bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi H của kháng thể nhận ra F.IX và/hoặc F.IXa.

(2) Các gốc axit amin ở các vị trí 35, 53, 73, 96, 98, 100, và 100a bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi H của kháng thể nhận ra F.X.

(3) Các gốc axit amin ở các vị trí 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 93, 94, và 95, và cụ thể là các gốc axit amin ở các vị trí 27, 30, 31, 50, 53, 94, và 95, bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi L kháng thể.

Cụ thể là, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm bất kỳ trong số các chuỗi H kháng thể được chọn từ (a1) đến (a14) dưới đây và bất kỳ trong số các chuỗi L kháng thể được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây, và polypeptit thứ hai bao gồm bất kỳ

trong số các chuỗi H kháng thể được chọn từ (b1) đến (b12) dưới đây và bất kỳ trong số các chuỗi L kháng thể được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây:

- (a1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1 (Q1-G4k);
- (a2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2 (Q31-z7);
- (a3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3 (Q64-z55);
- (a4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10 (Q64-z7);
- (a5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11 (Q85-G4k);
- (a6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12 (Q153-G4k);
- (a7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13 (Q354-z106);
- (a8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14 (Q360-G4k);
- (a9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15 (Q360-z118);
- (a10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16 (Q405-G4k);
- (a11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17 (Q458-z106);
- (a12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18

- (Q460-z121);
- (a13) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19
(Q499-z118);
- (a14) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20
(Q499-z121);
- (b1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4
(J268-G4h);
- (b2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5
(J321-G4h);
- (b3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6
(J326-z107);
- (b4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7
(J344-z107);
- (b5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21
(J232-G4h);
- (b6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22
(J259-z107);
- (b7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23
(J300-z107);
- (b8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24
(J327-z107);
- (b9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25
(J327-z119);
- (b10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26
(J339-z119);

- (b11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27 (J346-z107);
- (b12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170 (J142-G4h);
- (c1) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8 (L2-k);
- (c2) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 9 (L45-k);
- (c3) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28 (L248-k);
- (c4) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 29 (L324-k);
- (c5) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 30 (L334-k);
- (c6) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31 (L377-k);
- (c7) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 32 (L404-k);
- (c8) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 33 (L406-k);
- (c9) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34 (L408-k); và
- (c10) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 171 (L180-k).

Sáng chế cũng cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết với epitop chồng lấp với epitop gắn kết với kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên, và polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên gắn kết với epitop chồng lấp với epitop gắn kết với kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên.

Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, trong đó polypeptit thứ nhất bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1) đến (e3) dưới đây, polypeptit thứ hai bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (f1) đến (f3) dưới đây, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm chuỗi L kháng thể bất kỳ được chọn từ (g1) đến (g4) dưới đây:

- (e1) chuỗi H của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên;
- (e2) chuỗi H kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b, và 102 bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1) được mô tả ở trên được thế bằng axit amin khác;
- (e3) chuỗi H kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 34 là isoleuxin, gốc axit amin ở vị trí 35 là asparagin, glutamin, hoặc serin, gốc axit amin ở vị trí 49 là serin, gốc axit amin ở vị trí 61 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 62 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị

trí 96 là serin hoặc threonin, gốc axit amin ở vị trí 98 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 100 là phenylalanin hoặc tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100b là glyxin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 102 là tyrosin ở chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (e1) được mô tả ở trên;

- (f1) chuỗi H của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) được mô tả ở trên và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên;
- (f2) chuỗi H kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100, và 100a bằng cách đánh số Kabat ở chuỗi H kháng thể bất kỳ của (f1) được mô tả ở trên được thế bằng axit amin khác;
- (f3) chuỗi H kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 35 là axit aspartic, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 73 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 76 là glyxin, gốc axit amin ở vị trí 96 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 98 là tyrosin, gốc axit amin ở vị trí 100 là tyrosin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 100a là histidin trong chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (f1) được mô tả ở trên;
- (g1) chuỗi L của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được gắn kết bằng kháng thể trong đó bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (a1) đến (a14) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên;
- (g2) chuỗi L của kháng thể gắn kết với epitop chồng lấp với epitop được

gắn kết bằng kháng thể trong đó bao gồm chuỗi H kháng thể của bất kỳ trong số (b1) đến (b12) và chuỗi L kháng thể của bất kỳ trong số (c1) đến (c10) được mô tả ở trên;

- (g3) chuỗi L kháng thể, trong đó ít nhất một gốc axit amin được chọn từ các gốc axit amin ở các vị trí 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94, và 95 bằng cách đánh số Kabat trong chuỗi L kháng thể của hoặc (g1) hoặc (g2) được mô tả ở trên được thế bằng axit amin khác; và
- (g4) chuỗi L kháng thể, trong đó bằng cách đánh số Kabat, gốc axit amin ở vị trí 27 là lysin hoặc arginin, gốc axit amin ở vị trí 30 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 31 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 32 là glutamin, gốc axit amin ở vị trí 50 là arginin hoặc glutamin, gốc axit amin ở vị trí 52 là serin, gốc axit amin ở vị trí 53 là arginin, gốc axit amin ở vị trí 54 là lysin, gốc axit amin ở vị trí 55 là axit glutamic, gốc axit amin ở vị trí 92 là serin, gốc axit amin ở vị trí 93 là serin, gốc axit amin ở vị trí 94 là prolin, hoặc gốc axit amin ở vị trí 95 là prolin trong chuỗi L kháng thể của hoặc (g1) hoặc (g2) được mô tả ở trên.

Các sự thay thế axit amin có thể được thực hiện trên các kháng thể (vô tính) của sáng chế để ngăn ngừa sự khử nhóm NH₂, sự oxy hóa metionin, và tương tự, hoặc để làm ổn định về mặt cấu trúc của các kháng thể.

Phương pháp để thu được các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu của sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và có thể là phương pháp bất kỳ. Các kháng thể đặc hiệu kép có thể được tạo ra theo các phương pháp được mô tả trong WO 2006/109592, WO 2005/035756, WO 2006/106905, hoặc WO 2007/114325, đã được biết đến như các ví dụ về phương pháp sản xuất các

kháng thể đặc hiệu kép; và sau đó các kháng thể mong muốn có hoạt tính thay thế chức năng đồng hệ số có thể được chọn và đã thu được.

Ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép được mô tả trong (a) đến (u) bất kỳ dưới đây được cung cấp bởi sáng chế:

- (a) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (b) kháng thể đặc hiệu kép (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (c) kháng thể đặc hiệu kép (Q31-z7/J326-z107/L2-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 8;
- (d) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z55/J344-z107/L45-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (e) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J326-z107/L334-k), trong đó polypeptit

- thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (f) kháng thể đặc hiệu kép (Q64-z7/J344-z107/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (g) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (h) kháng thể đặc hiệu kép (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (i) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (j) kháng thể đặc hiệu kép (Q354-z106/J259-z107/L324-k), trong đó

- polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 29;
- (k) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;
- (l) kháng thể đặc hiệu kép (Q360-z118/J300-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (m) kháng thể đặc hiệu kép (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (n) kháng thể đặc hiệu kép (Q458-z106/J346-z107/L408-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 34;
- (o) kháng thể đặc hiệu kép (Q460-z121/J327-z119/L334-k), trong đó

- polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (p) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L334-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;
- (q) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J327-z107/L377-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31;
- (r) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z118/J346-z107/L248-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (s) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J327-z119/L404-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 32;
- (t) kháng thể đặc hiệu kép (Q499-z121/J339-z119/L377-k), trong đó

polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31; và

- (u) kháng thể đặc hiệu kép (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 171.

Các trình tự axit amin, các trọng lượng phân tử, các điểm đẳng điện, hoặc sự có mặt hoặc không có mặt và dạng của các chuỗi đường của các kháng thể theo sáng chế thay đổi phụ thuộc vào các tế bào hoặc các vật chủ tạo ra các kháng thể hoặc các phương pháp tinh chế được mô tả sau đây. Tuy nhiên, miễn là các kháng thể đã thu được có các chức năng tương đương với các kháng thể của sáng chế, chúng được bao gồm theo sáng chế. Ví dụ, khi kháng thể của sáng chế được biểu hiện trong các tế bào chưa có nhân điển hình như *E. coli*, gốc metionin sẽ được bổ sung cho đầu tận cùng N của trình tự axit amin kháng thể gốc. Các kháng thể của sáng chế cũng bao gồm các kháng thể này.

Các kháng thể đặc hiệu kép của sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trên cơ sở trình tự đã thu được của kháng thể kháng F.IX/F.IXa hoặc kháng thể kháng F.X, kháng thể kháng F.IX/F.IXa hoặc kháng thể kháng F.X có thể được điều chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tái kết hợp gen đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Cụ thể là, polynucleotit mã hóa kháng thể có thể được tạo thành dựa vào trình tự của kháng thể kháng F.IX/F.IXa hoặc kháng

thể kháng F.X, được chèn vào trong vector biểu hiện, và sau đó được biểu hiện trong các tế bào vật chủ phù hợp (xem, ví dụ, Co, M. S. và các đồng tác giả, J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976; Better, M. and Horwitz, A. H., Methods Enzymol. (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. and Skerra, A., Methods Enzymol. (1989) 178, 497-515; Lamoyi, E., Methods Enzymol. (1986) 121, 652-663; Rousseaux, J. và các đồng tác giả, Methods Enzymol. (1986) 121, 663-669; Bird, R. E. and Walker, B. W., Trends Biotechnol. (1991) 9, 132-137).

Các vector bao gồm các vector M13, các vector pUC, pBR322, pBluescript, và pCR-Script. Ngoài ra, khi nhắm tới việc nhân bản và cắt bỏ cDNA, các vector bao gồm, ví dụ, pGEM-T, pDIRECT, và pT7, bổ sung cho các vector được mô tả ở trên. Các vector biểu hiện cụ thể là hữu ích khi sử dụng các vector sản xuất các kháng thể của sáng chế. Ví dụ, khi nhắm tới việc biểu hiện trong *E. coli* như JM109, DH5 α , HB101, và XL1-Blue, sự biểu hiện các vector không chỉ có các đặc điểm cho phép khuếch đại vector trong *E. coli*, mà còn phải mang một chất hoạt hóa cho phép biểu hiện hiệu quả trong *E. coli*, ví dụ, lacZ chất hoạt hóa (Ward và các đồng tác giả, Nature (1989) 341: 544-546; FASEB J. (1992) 6: 2422-2427), chất hoạt hóa araB (Better và các đồng tác giả, Science (1988) 240: 1041-1043), chất hoạt hóa T7 hoặc chất hoạt hóa tương tự. Các vector này bao gồm pGEX-5X-1 (Pharmacia), "QIAexpress system" (Qiagen), pEGFP, hoặc pET (trong trường hợp này, vật chủ thích hợp là BL21 biểu hiện polymeraza RNA T7) ngoài các vector được mô tả ở trên.

Các vector biểu hiện plasmit có thể chứa các trình tự tín hiệu để tiết kháng thể. Như một trình tự tín hiệu để tiết kháng thể, trình tự tín hiệu pelB (Lei, S. P. và các đồng tác giả J. Bacteriol. (1987) 169: 4379) có thể được sử dụng khi một protein được tiết ra trong chất bao *E. coli*. Vector có thể được đưa vào

các tế bào vật chủ bằng ví dụ, các phương pháp, canxi clorua hoặc chia tỷ lệ điện tử.

Thêm vào các vector cho *E. coli*, các vector tạo ra các kháng thể của sáng chế bao gồm, thí dụ, các vector biểu hiện động vật có vú (ví dụ, pcDNA3 (Invitrogen), pEF-BOS (Nucleic Acids. Res. 1990, 18(17): p5322), pEF, và pCDM8), các vector biểu hiện có nguồn gốc tế bào côn trùng (ví dụ, “hệ biểu hiện baculovirus Bac-to-BAC” (Gibco-BRL) và pBacPAK8), các vector biểu hiện có nguồn gốc thực vật (ví dụ, pMH1 và pMH2), các vector biểu hiện có nguồn gốc virus động vật (ví dụ, pHSV, pMV, và pAdexLcw), các vector biểu hiện retroviral (ví dụ, pZIPneo), các vector biểu hiện nấm men (ví dụ, “Pichia Express Kit” (Invitrogen), pNV11, và SP-Q01), và các vector biểu hiện *Bacillus subtilis* (ví dụ, pPL608 và pKTH50).

Khi hướng đến sự biểu hiện trong các tế bào động vật như CHO, COS, và các tế bào NIH3T3, các vector biểu hiện plasmit phải có chất hoạt hóa cần thiết để biểu hiện trong các tế bào, ví dụ, chất hoạt hóa SV40 (Mulligan và các đồng tác giả, Nature (1979) 277: 108), chất hoạt hóa MMLV-LTR, chất hoạt hóa EF1 α (Mizushima và các đồng tác giả, Axit nucleic Res. (1990) 18: 5322), và chất hoạt hóa CMV, và thích hợp hơn là chúng có gen để lựa chọn các tế bào biến đổi (ví dụ, gen kháng thuốc mà cho phép đánh giá việc sử dụng tác nhân (neomycin, G418, hoặc tương tự)). Các vector có các đặc điểm này, ví dụ, bao gồm pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, và pOP13,

Ngoài ra, phương pháp dưới đây có thể được sử dụng để biểu hiện gen ổn định và khuếch đại gen trong các tế bào: sự thiếu hụt các tế bào CHO trong chuỗi các phản ứng hóa sinh tổng hợp axit nucleic được tạo ra với một vector mang gen DHFR làm cân bằng sự thiếu hụt (ví dụ, pSV2-dhfr (Molecular

Cloning 2nd edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)), và vector được khuếch đại sử dụng metotrexat (MTX). Ngoài ra, phương pháp dưới đây có thể được sử dụng để biểu hiện gen tạm thời: các tế bào COS có gen biểu hiện kháng nguyên SV40 T trên nhiễm sắc thể của chúng được biến đổi với một vector có gốc sao chép SV40 (pcD và tương tự).

Các gốc sao chép có nguồn gốc từ virus bộ gặm nhấm, adenovirus, virus u nhú bò (BPV), và virus tương tự cũng có thể được sử dụng. Để khuếch đại số sao chép gen trong các tế bào vật chủ, các vector biểu hiện có thể còn mang các vật ghi lựa chọn như gen aminoglycosit transferaza (APH), gen thymidin kinaza (TK), gen *E. coli* xanthin-guanin phosphoribosyltransferaza (Ecogpt), và gen dihydrofolat reductaza (dhfr).

Các kháng thể của sáng chế đã thu được bằng các phương pháp được mô tả ở trên có thể được phân ly từ bên trong các tế bào vật chủ hoặc từ bên ngoài các tế bào (môi trường, hoặc tương tự), và được tinh chế để đồng nhất. Các kháng thể có thể được phân ly và được tinh chế bằng các phương pháp thường được sử dụng để phân ly và tinh chế các kháng thể, và loại phương pháp không bị giới hạn. Ví dụ, các kháng thể có thể được phân ly và được tinh chế bằng sắc ký cột kết hợp và lựa chọn phù hợp, lọc, lọc bằng máy siêu lọc, tách bằng muối, kết tủa dung môi, chiết dung môi, chưng cất, kết tủa miễn dịch, điện di chuyển keo SDS-polyacrylamit, tiêu điểm đẳng điện, thẩm tách, tái kết tinh, và phương pháp tương tự.

Các sắc phổ bao gồm, ví dụ, ghi sắc ái lực, ghi sắc trao đổi ion, ghi sắc kỵ nước, lọc chất keo, ghi sắc pha ngược, và ghi sắc hút bám (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak và các đồng tác giả, Cold Spring Harbor Laboratory Press,

1996). Các phương pháp ghi sắc được mô tả ở trên có thể được tiến hành bằng cách sử dụng ghi sắc lỏng, ví dụ, HPLC và FPLC. Các cột được sử dụng để ghi sắc ái lực bao gồm các cột protein A và các cột protein G. Các cột sử dụng protein A bao gồm, ví dụ, Hyper D, POROS, và Sepharosa FF (GE Amersham Biosciences). Sáng chế bao gồm các kháng thể được tinh chế cao sử dụng các phương pháp tinh chế.

Các kháng thể đã thu được có thể được tinh chế để đồng nhất. Việc tách và tinh chế các kháng thể có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tách và tinh chế thông thường được sử dụng cho các protein thông thường. Ví dụ, các kháng thể có thể được tách và được tinh chế bằng ghi sắc cột kết hợp và lựa chọn phù hợp như ghi sắc ái lực, lọc, lọc qua máy siêu lọc, tách bằng muối, thẩm tách, điện di chuyển keo SDS-polyacrylamit, tiêu điểm đẳng điện, và phương pháp tương tự, mà không giới hạn (Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow and David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988). Các cột được sử dụng để ghi sắc ái lực bao gồm, ví dụ, các cột protein A và các cột protein G.

Theo một phương án về các kháng thể của sáng chế, do các kháng thể của sáng chế thay thế về mặt chức năng cho F.VIII đồng hệ số, chúng được mong đợi để trở thành các tác nhân được chống lại các bệnh hiệu quả do sự suy giảm về hoạt tính (chức năng) của đồng hệ số này. Các ví dụ về các bệnh nêu trên bao gồm sự chảy máu, các bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu. Cụ thể là, có thể có các hiệu quả điều trị xuất sắc lên các chứng máu loãng khó đông, trong đó các rối loạn chảy máu do sự thiếu hụt hoặc sự suy giảm về chức năng F.VIII/F.VIIIa. Trong số các chứng máu loãng khó đông, chúng được mong đợi để trở thành các tác nhân điều trị xuất sắc đối với chứng

máu loãng khó đông A, trong đó các rối loạn chảy máu do sự thiếu hụt hoặc sự suy giảm di truyền về chức năng F.VIII/F.VIIIa.

Sáng chế cung cấp chế phẩm (dược) gồm có các kháng thể và các chất mang dược dụng của sáng chế. Ví dụ, các kháng thể của sáng chế nhận dạng cả F.IX hoặc F.IXa và F.X, và thay thế về mặt chức năng cho F.VIII được mong muốn trở thành các dược phẩm (các dược phẩm) hoặc các tác nhân dược để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, các bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, các bệnh do sự chảy máu, và các bệnh tương tự.

Trong nội dung của sáng chế, sự chảy máu, các bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, và/hoặc các bệnh do sự chảy máu thích hợp là đề cập đến các bệnh phát triển và/hoặc tiến triển do sự giảm hoặc sự thiếu hụt trong hoạt tính của F.VIII và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa VIII (F.VIIIa). Các bệnh này bao gồm chứng máu loãng khó đông A được mô tả ở trên, các bệnh trong đó chất ức chế chống lại F.VIII /F.VIIIa xuất hiện, chứng máu loãng khó đông thu được, bệnh von Willebrand's, và bệnh tương tự, nhưng không còn bị giới hạn cụ thể.

Các dược phẩm được sử dụng cho các mục đích điều trị hoặc phòng ngừa, trong đó bao gồm các kháng thể của sáng chế như các thành phần hoạt tính, có thể được tạo thành bằng cách trộn, nếu cần, với các chất mang dược dụng thích hợp, các tá dược lỏng, và để chống lại sự không hoạt hóa các kháng thể. Ví dụ, nước tiệt trùng, dung dịch muối sinh lý, các chất ổn định, các tá dược, các chất chống oxy hóa (như axit ascorbic), các chất đệm (như phosphat, xitrat, histidin, và các axit hữu cơ khác), các chất khử trùng, các chất có hoạt tính bề mặt (như PEG và Tween), các tác nhân tạo chelat (như EDTA), và các chất keo có thể được sử dụng. Chúng cũng có thể bao gồm các polypeptit trọng lượng phân tử thấp khác, các protein như albumin huyết thanh, gelatin, và các globulin

miễn dịch, các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, axit glutamic, asparagic axit, metionin, arginin, và lysin, các đường và các carbohydrat như các polysacarit và monosacarit, và các cồn ngọt như mannitol và sorbitol. Khi điều chế dung dịch chứa nước để tiêm, dung dịch muối sinh lý và các dung dịch có áp suất thẩm lọc như nhau gồm có glucoza và các tá dược khác như D-sorbitol, D-mannoza, D-mannitol, và natri clorua có thể được sử dụng, và nếu cần, kết hợp với các chất hòa tan thích hợp như cồn (ví dụ, etanol), các polyalcohol (như propylen glycol và PEG), và các chất có hoạt tính bề mặt không ion (như polysorbat 80, polysorbat 20, poloxamer 188, và HCO-50). Bằng cách trộn hyaluronidaza vào công thức, một lượng chất lỏng lớn hơn có thể được cung cấp dưới da (Expert Opin Drug Deliv. 2007 Jul; 4(4): 427-40).

Nếu cần, các kháng thể của sáng chế có thể được kết nang trong các vi nang (ví dụ, các vi nang được làm từ hydroxymethylceluloza, gelatin, và poly(metylmetylacrylat)), hoặc được kết hợp như các thành phần của các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các thể mỡ, các vi cầu albumin, vi nhũ tương, các hạt nano, và các viên nang nano) (xem, ví dụ, "Remington's Pharmaceutical Science 16th edition", Oslo Ed. (1980)). Các phương pháp điều chế các tác nhân dược như là các tác nhân được giải phóng được kiểm soát cũng đã được biết đến, và các phương pháp này có thể được áp dụng cho các kháng thể của sáng chế (Langer và các đồng tác giả, J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982); Patent Mỹ số 3,773,919; Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Châu Âu số EP 58,481; Sidman và các đồng tác giả, Biopolymers 22: 547-556 (1983); EP 133,988).

Liều của dược phẩm theo sáng chế có thể được xác định phù hợp bằng cách tính dạng liều, phương pháp cung cấp, tuổi bệnh nhân và trọng lượng cơ

thể, các triệu chứng của bệnh nhân, loại bệnh, và mức độ tiến triển của bệnh, và quyết định cuối cùng của bác sỹ điều trị nói chung, liều hằng ngày cho người trưởng thành là 0,1 mg đến 2,000 mg một lần hoặc theo từng phần. Liều thích hợp là 0,2 đến 1,000 mg/ngày, thích hợp hơn là 0,5 đến 500 mg/ngày, thích hợp hơn nữa là 1 đến 300 mg/ngày, thích hợp hơn nữa là 3 đến 100 mg/ngày, và thích hợp nhất là 5 đến 50 mg/ngày. Các liều này có thể thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng cơ thể và tuổi bệnh nhân, và phương pháp cung cấp; tuy nhiên, lựa chọn liều phù hợp thuộc phạm vi của người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Tương tự, khoảng thời gian của liều có thể được xác định phù hợp phụ thuộc vào sự tiến triển của việc điều trị.

Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các gen hoặc các axit nucleic mã hóa các kháng thể của sáng chế. Ngoài ra, liệu pháp gen có thể được tiến hành bằng việc kết hợp các gen hoặc các axit nucleic mã hóa các kháng thể của sáng chế trong các vector cho liệu pháp gen. Ngoài ra, để hướng việc cung cấp nhờ sử dụng các plasmit trợ trụ, các phương pháp cung cấp bao gồm cung cấp sau khi đóng gói trong các thể mỡ và thể tương tự, tạo thành các vector virus khác nhau như các vector retrovirus, các vector adenovirus, các vector virus bệnh đậu mùa, các vector poxvirus, các vector virus kết hợp adeno, và các vector HVJ (xem, Adolph "Viral Genome Methods" CRC Press, Florida (1996)), hoặc phủ bằng các hạt chất mang như các hạt vàng chất keo (WO 93/17706, và tài liệu tương tự). Tuy nhiên, với điều kiện là các kháng thể được biểu hiện *in vivo* và các hoạt tính của chúng được sử dụng, phương pháp bất kỳ có thể được sử dụng cho việc cung cấp. Thích hợp là, liều thích hợp có thể được cung cấp bằng tuyến ngoài ruột phù hợp (như tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trong da, trong bắp thịt, trong các mô cơ mỡ hoặc tuyến vú; xông; bắn hạt chuyển động

khí (sử dụng súng điện tử và thiết bị tương tự); hoặc tuyến niêm mạc như thuốc nhỏ mũi). Ngoài ra, các gen mã hóa các kháng thể của sáng chế có thể được cung cấp trong các tế bào máu, các tế bào tủy xương, và *ex vivo* này sử dụng sự chuyển nhiễm thể mỡ, bắn hạt (Patent Mỹ số 4,945,050), hoặc tiêm nhiễm virus, và các tế bào có thể lại được đưa vào các bệnh nhân. Gen bất kỳ mã hóa kháng thể của sáng chế có thể được sử dụng trong liệu pháp gen, và các ví dụ của chúng bao gồm các gen gồm có các trình tự nucleotit mã hóa CDR của Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354, Q360, Q405, Q458, Q460, Q499, J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346, J142, L2, L45, L248, L324, L334, L377, L404, L406, L408, và L180 được mô tả ở trên.

Sáng chế cũng cung cấp các phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, các bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, và/hoặc các bệnh do sự chảy máu, các phương pháp này gồm có bước cung cấp các kháng thể hoặc chế phẩm của sáng chế. Các kháng thể hoặc chế phẩm có thể được cung cấp, ví dụ, bằng các phương pháp nêu trên.

Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các kit được sử dụng trong các phương pháp nêu trên, các kit này gồm có ít nhất kháng thể hoặc chế phẩm của sáng chế. Ngoài ra, các kit có thể bao gồm, được đóng gói thêm, kim tiêm, mũi tiêm thuốc tiêm, trung gian được dụng, bong ngâm cùn, băng dính, các chỉ dẫn miêu tả phương pháp sử dụng, và các vật dụng tương tự.

Sáng chế cũng đề cập việc sử dụng phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu, kháng thể đặc hiệu kép, hoặc chế phẩm của sáng chế trong quá trình sản xuất tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu,

kháng thể đặc hiệu kép, hoặc chế phẩm của sáng chế để ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự chảy máu, bệnh xảy ra cùng sự chảy máu, hoặc bệnh do sự chảy máu.

Tất cả các tài liệu tham khảo phương án ưu tiên đã trích dẫn ở đây được kết hợp bằng cách viện dẫn trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể cùng với việc tham khảo các ví dụ, mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1. Sản xuất các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa

Trong WO 2006/109592, hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ đã thu được như một kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính thay thế chức năng cho F.VIII. Tuy nhiên, có khả năng kháng thể này có hoạt động ức chế lên phản ứng trong đó F.IXa hoạt hóa F.X bằng cách sử dụng F.VIIIa như đồng hệ số.

Như được thể hiện ở Fig. 1, các kháng thể gắn kết với F.IX/F.IXa hoặc F.X có thể ức chế sự tạo thành phức hợp F.IXa-F.VIIIa (nhân tố Xaza (F.Xaza)), hoặc ức chế hoạt tính F.Xaza (sự hoạt hóa của F.X). Sau đây, sự ức chế của sự tạo thành F.Xaza và/hoặc hoạt động ức chế hoạt tính F.Xaza sẽ được đề cập đến như tác dụng ức chế F.Xaza. Tác dụng ức chế F.Xaza là sự ức chế phản ứng đông cứng trong đó F.VIIIa đóng vai trò như đồng hệ số, mà có thể ngăn chặn chức năng của F.VIII còn lại ở bệnh nhân hoặc chức năng của công thức F.VIII được cung cấp. Do đó, có thể mong muốn rằng hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa, là mục tiêu của kháng thể đặc hiệu kép cao, trong khi tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Cụ thể, đối với các bệnh nhân duy trì chức năng F.VIII và các bệnh nhân tiếp nhận điều trị công thức F.VIII, có thể mong muốn rằng hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và tác dụng ức chế F.Xaza được tách rời nhiều nhất có

thể.

Tuy nhiên, tác dụng ức chế F.Xaza là do sự gắn kết với kháng nguyên (F.IXa và/hoặc F.X), là đặc tính cơ bản của kháng thể. Mặt khác, kháng thể đặc hiệu kép có hoạt động đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa (thay thế chức năng cho F.VIII) cũng cần gắn kết với các kháng nguyên (F.IXa và F.X). Do đó, được dự đoán rằng vô cùng khó khăn để thu được các kháng thể đặc hiệu kép không có tác dụng ức chế F.Xaza nhưng có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa (thay thế chức năng cho F.VIII). Tương tự, được dự đoán rằng vô cùng khó khăn cho sự suy giảm tác dụng ức chế F.Xaza trong khi tăng hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa đích bằng cách đưa vào các thay thế axit amin trong kháng thể đặc hiệu kép.

Các tác giả sáng chế đã điều chế các gen đối với xấp xỉ 200 loại kháng thể chống lại F.IXa người và F.X người tương ứng, bằng cách sử dụng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật, là phương pháp để thu được các gen kháng thể từ các tế bào tạo ra kháng thể của các động vật được gây miễn dịch với kháng nguyên (F.IXa người hoặc F.X người), và đưa vào các thay thế axit amin khi cần. Mỗi gen kháng thể được kết hợp trong vector biểu hiện tế bào động vật.

40.000 kháng thể đặc hiệu kép hoặc nhiều hơn như các sự kết hợp kháng thể kháng F.IXa và kháng thể kháng F.X were được biểu hiện tạm thời bằng cách chuyển nhiễm đồng thời vector biểu hiện kháng thể F.IXa kháng người chuỗi H, vector biểu hiện kháng thể F.X kháng người chuỗi H, và vector biểu hiện kháng thể chia đều thông thường chuỗi L trong các tế bào động vật có vú như các tế bào HEK293H. Như một đối chứng so sánh, kháng thể đặc hiệu kép hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ (SEQ ID NO: 165/166/167) được mô tả trong WO

2006/109592 được điều chế.

Do các sự biến đổi được đề cập đến trong WO 2006/106905 hoặc WO 1996/027011 được đưa vào trong miền CH₃ của mỗi chuỗi H, cần hiểu rằng các kháng thể đặc hiệu kép được biểu hiện chủ yếu. Các kháng thể trong dịch nuôi tế bào được tinh chế bằng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng Protein A.

Các tác giả sáng chế đã đo hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của các kháng thể này bằng phương pháp được mô tả dưới đây. Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

5 μ L dung dịch kháng thể được pha loãng với dung dịch muối đệm Tris có chứa 0,1% albumin huyết thanh bò (sau đây được đề cập đến như là TBSB) được trộn với 2,5 μ L của 27 ng/mL nhân tố IXa beta người (Enzym Research Laboratories) và 2,5 μ L của 6 IU/mL của Novact (nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) M (Kaketsuken), và sau đó được nuôi trong tám 384 giếng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Phản ứng enzym trong dung dịch trộn này được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L của 24,7 μ g/mL của nhân tố X người (Enzym Research Laboratories), và 10 phút sau, 5 μ L của 0,5 M EDTA được bổ sung để dừng phản ứng. Phản ứng tạo màu được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chất nền tạo màu. Sau 50 phút phản ứng tạo màu, thay đổi về sự hấp thụ ở 405 nm được đo bằng SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Molecular Devices). Hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được chỉ ra như giá trị đã thu được bằng cách trừ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng tự do kháng thể từ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng bổ trợ kháng thể.

TBCP (TBSB có chứa 93,75 μ M dung dịch phospholipit (SYSMEX CO.), 7,5 mM CaCl₂, và 1,5 mM MgCl₂) được sử dụng như dung môi cho nhân

tổ IXa người, Novact (nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) M, và nhân tố X người. Dung dịch chất nền tạo màu S-2222TM (CHROMOGENIX) được hòa tan trong nước tinh khiết ở 1,47 mg/mL, và sau đó được sử dụng trong thử nghiệm này.

Để đánh giá tác dụng ức chế F.Xaza của các kháng thể, các tác giả sáng chế đã đo các hiệu quả trên sự hoạt hóa F.X bằng F.IXa với sự có mặt của F.VIIIa sử dụng phương pháp dưới đây. Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

5 μ L dung dịch kháng thể được pha loãng với dung dịch muối đệm Tris có chứa 0,1% albumin huyết thanh bò (sau đây được đề cập đến như là TBSB) được trộn với 2,5 μ L của 80,9 ng/mL nhân tố IXa beta người (Enzym Research Laboratories), và sau đó được nuôi trong tám 384 giếng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

2,5 μ L của 1,8 IU/mL của F.VIIIa (phương pháp sản xuất sẽ được mô tả sau) được bổ sung thêm, và 30 giây sau, phản ứng enzym trong dung dịch trộn này được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L của 24,7 μ g/mL của nhân tố X người (Enzym Research Laboratories). 6 phút sau, 5 μ L của 0,5 M EDTA được bổ sung để dừng phản ứng. Phản ứng tạo màu được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L của dung dịch chất nền tạo màu. Sau 14 phút phản ứng tạo màu, thay đổi về sự hấp thụ ở 405 nm được đo bằng SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Molecular Devices). Tác dụng ức chế F.Xaza của kháng thể được chỉ ra như giá trị đã thu được bằng cách trừ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng tự do kháng thể từ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng bổ trợ kháng thể.

F.VIIIa được điều chế bằng cách trộn 5,4 IU/mL Kogenate (nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) FS (Bayer HealthCare) và 1,11 μ g/mL Thrombin alpha người (Enzym Research Laboratories) với tỷ lệ thể tích 1:1, nuôi ở nhiệt độ

phòng trong 1 phút, và sau đó bổ sung 7,5 U/mL Hirudin (Merck KGaA) với số lượng bằng một nửa thể tích của dung dịch hỗn hợp. Dung dịch được điều chế được xác định như 1,8 IU/mL của FVIIIa, và 1 phút sau khi bổ sung Hirudin, dung dịch này được sử dụng cho các thử nghiệm.

TBCP (TBSB có chứa 93,75 μ M dung dịch phospholipit (SYSMEX CO.), 7,5 mM CaCl_2 , và 1,5 mM MgCl_2) được sử dụng cho dung môi đối với nhân tố IXa người, nhân tố X người, Kogenate (nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) FS, alpha Thrombin người, và Hirudin. Dung dịch chất nền tạo màu S-2222TM (CHROMOGENIX) được hòa tan trong nước tinh khiết ở 1,47 mg/mL, và sau đó được sử dụng trong thử nghiệm này.

Các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của mỗi trong số các kháng thể đặc hiệu kép được chỉ ra trong các Fig. 3 và 4, và các tác dụng ức chế F.Xaza của mỗi trong số các kháng thể đặc hiệu kép được chỉ ra trong Fig. 5. Những sự thay thế axit amin khác nhau tăng cường hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa đã được phát hiện, nhưng như mong muốn, hầu hết những sự thay thế axit amin tăng cường hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa tác dụng ức chế F.Xaza được tăng cường cũng như, và ngăn chặn tác dụng ức chế F.Xaza trong khi tăng cường hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa là rất khó khăn.

Dưới các điều kiện này, các tác giả sáng chế đã thu được Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k như các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao và tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Ngoài ra, Q1-G4k (SEQ ID NO: 1), Q31-z7 (SEQ ID NO: 2), và Q64-z55 (SEQ ID NO: 3) đã thu được như các kháng thể chuỗi H F.IXa kháng người, J268-G4h (SEQ ID NO: 4), J321-G4h (SEQ ID NO: 5), J326-z107 (SEQ ID NO: 6), và J344-z107 (SEQ ID NO: 7) đã

thu được như các kháng thể chuỗi H F.X kháng người mẫu đầu tiên, và L2-k (SEQ ID NO: 8) và L45-k (SEQ ID NO: 9) đã thu được như các kháng thể chia đều thông thường chuỗi L mẫu đầu tiên. Đặc trưng trước dấu gạch nối trong tên trình tự chỉ ra vùng biến đổi và đặc trưng trước dấu gạch nối chỉ ra vùng ổn định. Mỗi tên kháng thể đặc hiệu kép được chỉ ra bằng danh mục các tên trình tự của mỗi chuỗi H cần được chuyển nhiễm.

Hầu hết các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa gần với của hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ có tác dụng ức chế F.Xaza cao như mong muốn, nhưng các kháng thể này đặc hiệu kép (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k) đã phát hiện có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao hơn và tác dụng ức chế F.Xaza thấp hơn hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ được mô tả trong WO 2006/109592. Các tác giả sáng chế đã tiến hành các kiểm tra về tăng cường hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và hạn chế tác dụng ức chế F.Xaza sử dụng bốn kháng thể này như các kháng thể mẫu đầu tiên. Sự kiểm tra về các kháng thể đặc hiệu kép tăng cường hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và hạn chế tác dụng ức chế F.Xaza được chỉ ra trong Fig. 2.

Ví dụ 2. Sản xuất các kháng thể biến đổi

Các tác giả sáng chế đã đưa vào các sự kết hợp khác nhau của các sự biến đổi axit amin tác động đến các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và các tác dụng ức chế F.Xaza đã phát hiện trong Ví dụ 1 đến mỗi trong số các chuỗi của các kháng thể mẫu đầu tiên bằng phương pháp đã biết đối với người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật như PCR để đưa vào các sự biến đổi và các sự kết hợp được đánh giá của các chuỗi biến đổi trên phạm vi rộng để kiểm tra các sự thay thế axit amin mà sẽ tăng thêm các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và

hạn chế các tác dụng ức chế F.Xaza của bốn kháng thể mẫu đầu tiên.

Mỗi trong số các kháng thể biến đổi đặc hiệu kép với các sự thay thế axit amin được biểu hiện tạm thời và được tinh chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp cho các kháng thể mẫu đầu tiên. Các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của các kháng thể được đo nhờ sử dụng phương pháp dưới đây. Tất cả các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

5 μ L dung dịch kháng thể được pha loãng với dung dịch muối đệm Tris có chứa 0,1% albumin huyết thanh bò (sau đây gọi là TBSB) được trộn với 2,5 μ L của 27 ng/mL nhân tố IXa beta người (Enzym Research Laboratories) và 2,5 μ L của 6 IU/mL của Novact (nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) M (Kaketsuken), và sau đó được nuôi trong tám 384 giếng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.

Phản ứng enzym trong dung dịch trộn này được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L của 24,7 μ g/mL của nhân tố X người (Enzym Research Laboratories), và hai phút sau, 5 μ L của 0,5 M EDTA được bổ sung để dừng phản ứng. Phản ứng tạo màu được bắt đầu bằng cách bổ sung 5 μ L dung dịch chất nền tạo màu. Sau 20 phút phản ứng tạo màu, thay đổi về sự hấp thụ ở 405 nm được đo nhờ sử dụng SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Các thiết bị phân tử). Hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được chỉ ra như giá trị đã thu được bằng cách trừ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng tự do kháng thể từ sự hấp thụ của dung dịch phản ứng bổ trợ kháng thể.

TBCP (TBSB có chứa 93,75 μ M dung dịch phospholipit (SYSMEX CO.), 7,5 mM CaCl_2 , và 1,5 mM MgCl_2) đã được sử dụng như dung môi cho nhân tố IXa người, Novact (Nhãn hiệu hàng hóa đã đăng ký) M, và nhân tố X người. Dung dịch chất nền tạo màu S-2222TM (CHROMOGENIX) được hòa tan trong nước tinh khiết ở 1,47 mg/mL, và sau đó được sử dụng trong thử nghiệm

này.

Các tác dụng ức chế F.Xaza của các kháng thể cũng được đánh giá bằng các phương pháp được mô tả trước đây.

Các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của mỗi trong số các kháng thể biến đổi đặc hiệu kép được chỉ ra trong Fig. 4, và các tác dụng ức chế F.Xaza của mỗi trong số các kháng thể đặc hiệu kép được chỉ ra trong Fig. 5.

Các tác giả sáng chế đã thu được Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k, và Q64-z7/J326-z107/L334-k như các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao và tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Ngoài ra, họ đã phát hiện ra Q64-z7 (SEQ ID NO: 10) và Q85-G4k (SEQ ID NO: 11) như chuỗi H kháng thể F.IXa kháng người, và L334-k (SEQ ID NO: 30) và L406-k (SEQ ID NO: 33) như các chuỗi L kháng thể chia đều thông thường có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa tăng. Nhờ các tác dụng ức chế F.Xaza tăng nhẹ, hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa tăng hơn trong Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k, và Q64-z7/J326-z107/L334-k. Do các kháng thể này biến đổi có các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa rất lớn so với sự tăng thêm về các tác dụng ức chế F.Xaza, hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa và tác dụng ức chế F.Xaza có thể còn khác nhau so với các kháng thể mẫu đầu tiên. Theo cách này, các sự kết hợp ngăn chặn tác dụng ức chế F.Xaza và tăng hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa đã được phát hiện.

Trong khi hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao hơn được ưu tiên cho các kháng thể mẫu đầu tiên được phát hiện để thay thế về mặt chức năng cho F.VIII bằng các kháng thể đặc hiệu kép, tác dụng ức chế F.Xaza thấp hơn được coi là thuận lợi để sử dụng về mặt lâm sàng cho các bệnh nhân duy trì các

chức năng F.VIII hoặc các bệnh nhân tiếp nhận điều trị với các công thức F.VIII. Do đó, các sửa đổi thêm được thực hiện để tạo ra các kháng thể đặc hiệu kép trong đó tác dụng ức chế F.Xaza không được tăng cường trong khi hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa được tăng cường thêm.

Như là một kết quả, Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k, và Q153-G4k/J142-G4h/L180-k đã thu được như các kháng thể đặc hiệu kép có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa cao và tác dụng ức chế F.Xaza thấp. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra Q153-G4k (SEQ ID NO: 12), Q354-z106 (SEQ ID NO: 13), Q360-G4k (SEQ ID NO: 14), Q360-z118 (SEQ ID NO: 15), Q405-G4k (SEQ ID NO: 16), Q458-z106 (SEQ ID NO: 17), Q460-z121 (SEQ ID NO: 18), Q499-z118 (SEQ ID NO: 19), và Q499-z121 (SEQ ID NO: 20) như chuỗi H kháng thể F.IXa kháng người, J232-G4h (SEQ ID NO: 21), J259-z107 (SEQ ID NO: 22), J300-z107 (SEQ ID NO: 23), J327-z107 (SEQ ID NO: 24), J327-z119 (SEQ ID NO: 25), J339-z119 (SEQ ID NO: 26), J346-z107 (SEQ ID NO: 27), J142-G4h (SEQ ID NO: 170) như các chuỗi H kháng thể F.X kháng người có hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa tăng, và L248-k (SEQ ID NO: 28), L324-k (SEQ ID NO: 29), L377-k (SEQ ID NO: 31), L404-k (SEQ ID NO: 32), L408-k (SEQ ID NO: 34), và L180-k (SEQ ID NO: 171) như các chuỗi L kháng thể chia đều thông thường.

Do các kháng thể này có các hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa rất cao trong khi có các tác dụng ức chế F.Xaza bị triệt tiêu, chúng có thể có các đặc

tính rất hữu dụng cho các bệnh nhân duy trì chức năng F.VIII và các bệnh nhân tiếp nhận điều trị với các công thức F.VIII. Do các kháng thể thường có các chu kỳ nửa phân rã dài, và có thể được cung cấp dưới da, các kháng thể đặc hiệu kép này có thể rất có tác dụng cho các bệnh nhân chứng máu loãng khó đông A, khi so với liệu pháp thay thế hiện tại bằng sự cung cấp trong tĩnh mạch của các công thức F.VIII hiện tại cho chứng máu loãng khó đông A.

Các so sánh trình tự của các vùng biến đổi của mỗi trong số các chuỗi được sử dụng trong Ví dụ 1 và Ví dụ 2 được thể hiện trong các Fig. 6A đến Fig. 6D. Ví dụ, để nâng cao hoạt tính đẩy mạnh sự phát sinh F.Xa của kháng thể đặc hiệu kép, các axit amin dưới đây đã được phát hiện là quan trọng: trong chuỗi H kháng thể F.IXa kháng người, isoleuxin ở vị trí 34, asparagin, glutamin, hoặc serin ở vị trí 35, serin ở vị trí 49, arginin ở vị trí 61, axit glutamic ở vị trí 62, serin hoặc threonin ở vị trí 96, lysin hoặc arginin ở vị trí 98, serin hoặc axit glutamic ở vị trí 99, phenylalanin hoặc tyrosin ở vị trí 100, glyxin ở vị trí 100b, tyrosin ở vị trí 102, và tương tự; trong chuỗi H kháng thể F.X kháng người, axit aspartic ở vị trí 35, arginin ở vị trí 53, lysin ở vị trí 73, glyxin ở vị trí 76, lysin hoặc arginin ở vị trí 96, tyrosin ở vị trí 98, tyrosin ở vị trí 100, histidin ở vị trí 100a, và tương tự; trong chuỗi L kháng thể chia đều thông thường, lysin hoặc arginin ở vị trí 27, axit glutamic ở vị trí 30, arginin ở vị trí 31, glutamin ở vị trí 32, arginin hoặc glutamin ở vị trí 50, serin ở vị trí 52, arginin ở vị trí 53, lysin ở vị trí 54, axit glutamic ở vị trí 55, serin ở vị trí 92, serin ở vị trí 93, prolin ở vị trí 94, prolin ở vị trí 95, và tương tự (vùng biến đổi các axit amin được đánh số bằng cách đánh số Kabat (Kabat EA và các đồng tác giả 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest. NIH)).

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cao đối với F.VIII, là các kháng thể nhận dạng cả enzym và chất nền của chúng. Hơn thế nữa, sáng chế cung cấp các phân tử gắn kết kháng nguyên đa đặc hiệu có hoạt tính thay thế chức năng cao đối với F.VIII và tác dụng ức chế F.Xaza thấp, là các kháng thể nhận dạng cả enzym và chất nền của chúng.

Do các kháng thể được làm tương thích với người thường có độ ổn định cao trong máu và gen miễn dịch thấp, các kháng thể đa đặc hiệu của sáng chế có thể có nhiều triển vọng để dùng làm các dược phẩm.

Yêu cầu bảo hộ

1. Kháng thể đa đặc hiệu thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII, trong đó bao gồm polypeptit thứ nhất gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ nhất nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX và polypeptit thứ ba gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ ba nhận ra nhân tố làm cho máu đông IX và/hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX, cũng như polypeptit thứ hai gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ hai nhận ra nhân tố làm cho máu đông X và polypeptit thứ tư gồm có vị trí gắn kết kháng nguyên thứ tư nhận ra nhân tố làm cho máu đông X, trong đó mỗi trong số polypeptit thứ nhất và polypeptit thứ ba bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H hoặc chuỗi L của kháng thể chống lại nhân tố làm cho máu đông IX hoặc nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa IX tương ứng; và mỗi trong số polypeptit thứ hai và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên của chuỗi H hoặc chuỗi L của kháng thể chống lại nhân tố làm cho máu đông X tương ứng, trong đó:

(a) vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, và vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây,:

(a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 75, 76, và 77 (CDR chuỗi H của Q1) tương ứng;

(a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 78, 79, và 80 (CDR chuỗi H của Q31) tương ứng;

(a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 81, 82, và 83 (CDR chuỗi H của Q64) tương ứng;

(a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 84, 85, và 86 (CDR chuỗi H của Q85) tương ứng;

(a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 87, 88, và 89 (CDR chuỗi H của Q153) tương ứng;

(a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 90, 91, và 92 (CDR chuỗi H của Q354) tương ứng;

(a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 93, 94, và 95 (CDR chuỗi H của Q360) tương ứng;

(a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 96, 97, và 98 (CDR chuỗi H của Q405) tương ứng;

(a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 99, 100, và 101 (CDR chuỗi H của Q458) tương ứng;

(a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2,

và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 102, 103, và 104 (CDR chuỗi H của Q460) tương ứng;

(a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 105, 106, và 107 (CDR chuỗi H của Q499) tương ứng;

(b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 108, 109, và 110 (CDR chuỗi H của J232) tương ứng;

(b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 111, 112, và 113 (CDR chuỗi H của J259) tương ứng;

(b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 114, 115, và 116 (CDR chuỗi H của J268) tương ứng;

(b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 117, 118, và 119 (CDR chuỗi H của J300) tương ứng;

(b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 120, 121, và 122 (CDR chuỗi H của J321) tương ứng;

(b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 123, 124, và 125 (CDR chuỗi H của J326) tương ứng;

(b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 126, 127, và 128 (CDR chuỗi H của J327)

tương ứng;

(b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 129, 130, và 131 (CDR chuỗi H của J339)

tương ứng;

(b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 132, 133, và 134 (CDR chuỗi H của J344)

tương ứng;

(b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 135, 136, và 137 (CDR chuỗi H của J346)

tương ứng; và

(b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR 1, 2, và 3 chuỗi H của SEQ ID NO: 174, 175, và 176 (CDR chuỗi H của J142)

tương ứng; hoặc

(b) vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ nhất bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (a1) đến (a11) dưới đây, và vị trí gắn kết kháng nguyên của polypeptit thứ hai bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm vùng biến đổi chuỗi H bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (b1) đến (b11) dưới đây:

(a1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 35 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q1);

(a2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 36 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q31);

(a3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 37 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q64);

- (a4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 38 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q85);
- (a5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 39 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q153);
- (a6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 40 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q354);
- (a7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 41 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q360);
- (a8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 42 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q405);
- (a9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 43 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q458);
- (a10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 44 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q460);
- (a11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 45 (Vùng biến đổi chuỗi H của Q499);
- (b1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 46 (Vùng biến đổi chuỗi H của J232);
- (b2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 47 (Vùng biến đổi chuỗi H của J259);
- (b3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 48 (Vùng biến đổi chuỗi H của J268);
- (b4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 49 (Vùng biến đổi chuỗi H của J300);
- (b5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi

chuỗi H của SEQ ID NO: 50 (Vùng biến đổi chuỗi H của J321);
 (b6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 51 (Vùng biến đổi chuỗi H của J326);
 (b7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 52 (Vùng biến đổi chuỗi H của J327);
 (b8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 53 (Vùng biến đổi chuỗi H của J339);
 (b9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 54 (Vùng biến đổi chuỗi H của J344);
 (b10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 55 (Vùng biến đổi chuỗi H của J346); và
 (b11) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi H của SEQ ID NO: 172 (Vùng biến đổi chuỗi H của J142), trong đó:

(a) các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó bao gồm CDR chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây:

(c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 138, 139, và 140 (CDR chuỗi L của L2) tương ứng;

(c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 141, 142, và 143 (CDR chuỗi L của L45) tương ứng;

(c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin

CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 144, 145, và 146 (CDR chuỗi L của L248) tương ứng;

(c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 147, 148, và 149 (CDR chuỗi L của L324) tương ứng;

(c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 150, 151, và 152 (CDR chuỗi L của L334) tương ứng;

(c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 153, 154, và 155 (CDR chuỗi L của L377) tương ứng;

(c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 156, 157, và 158 (CDR chuỗi L của L404) tương ứng;

(c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 159, 160, và 161 (CDR chuỗi L của L406) tương ứng;

(c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 137, 138, và 139 (CDR chuỗi L của L408) tương ứng; và

(c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có các trình tự axit amin CDR1, 2, và 3 chuỗi L của SEQ ID NO: 177, 178, và 179 (CDR chuỗi L của L180) tương ứng; hoặc

(b) các vị trí gắn kết kháng nguyên được bao gồm trong polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm vị trí gắn kết kháng nguyên trong đó

bao gồm vùng biến đổi chuỗi L bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây:

(c1) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 56 (Vùng biến đổi chuỗi L của L2);

(c2) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 57 (Vùng biến đổi chuỗi L của L45);

(c3) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 58 (Vùng biến đổi chuỗi L của L248);

(c4) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 59 (Vùng biến đổi chuỗi L của L324);

(c5) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 60 (Vùng biến đổi chuỗi L của L334);

(c6) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 61 (Vùng biến đổi chuỗi L của L377);

(c7) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 62 (Vùng biến đổi chuỗi L của L404);

(c8) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 63 (Vùng biến đổi chuỗi L của

L406);

(c9) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 64 (Vùng biến đổi chuỗi L của L408); và

(c10) vị trí gắn kết kháng nguyên gồm có trình tự axit amin vùng biến đổi chuỗi L của SEQ ID NO: 173 (Vùng biến đổi chuỗi L của L180),

trong đó sự thay thế về mặt chức năng cho nhân tố làm cho máu đông VIII được tạo ra từ nhân tố làm cho máu đông hoạt hóa X (F.Xa) đẩy mạnh sự phát sinh hoạt tính cao hơn hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kép (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) trong đó bao gồm chuỗi H gồm có SEQ ID NO: 165 và 166, và chuỗi L gắn kết chung gồm có SEQ ID NO: 167.

2. Kháng thể đa đặc hiệu theo điểm 1, trong đó:

(a) các polypeptit thứ nhất và thứ hai còn bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể, và các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể; hoặc

(b) các polypeptit thứ nhất và thứ hai bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể, và các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể, và trong đó polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung.

3. Kháng thể đa đặc hiệu theo điểm 2, trong đó :

(a) polypeptit thứ nhất bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ nhóm bao gồm (d1) đến (d6) dưới đây hoặc nhóm bao gồm (d7) đến (d9) dưới đây, và polypeptit thứ hai

bao gồm vùng ổn định chuỗi H kháng thể bao gồm bất kỳ trong số các trình tự axit amin được chọn từ nhóm khác từ polypeptit thứ nhất nêu trên đó:

- (d1) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 65;
- (d2) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 66;
- (d3) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 67;
- (d4) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 68;
- (d5) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 69;
- (d6) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 70;
- (d7) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 71;
- (d8) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 72; và
- (d9) vùng ổn định chuỗi H của SEQ ID NO: 73.

(b) các polypeptit thứ ba và thứ tư bao gồm vùng ổn định chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin dưới đây:

- (e) vùng ổn định chuỗi L của SEQ ID NO: 74.

(c) polypeptit thứ nhất bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (a1) đến (a14) dưới đây, polypeptit thứ hai bao gồm chuỗi H kháng thể bất kỳ được chọn từ (b1) đến (b12) dưới đây, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư bao gồm chuỗi L kháng thể bất kỳ được chọn từ (c1) đến (c10) dưới đây:

- (a1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1;
- (a2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2;
- (a3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3;
- (a4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10;
- (a5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11;
- (a6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12;
- (a7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13;

- (a8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14;
- (a9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15;
- (a10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16;
- (a11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17;
- (a12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18;
- (a13) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19;
- (a14) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20;
- (b1) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4;
- (b2) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5;
- (b3) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6;
- (b4) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7;
- (b5) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21;
- (b6) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22;
- (b7) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23;
- (b8) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24;
- (b9) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25;
- (b10) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26;
- (b11) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27;
- (b12) chuỗi H kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170;
- (c1) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 8;
- (c2) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 9;
- (c3) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 28;
- (c4) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 29;
- (c5) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 30;

- (c6) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 31;
- (c7) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 32;
- (c8) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 33;
- (c9) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 34;
- và
- (c10) chuỗi L kháng thể bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 171.

4. Kháng thể đặc hiệu kép của bất kỳ trong số (a) đến (u) dưới đây:

- (a) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (b) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 1, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (c) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 2, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 8;
- (d) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 3, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 9;
- (e) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm

trình tự axit amin của SEQ ID NO: 6, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

(f) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 10, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 7, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

(g) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 4, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

(h) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 11, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 5, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

(i) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

(j) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 13, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 22, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 29;

(k) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 14, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ

tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 33;

(l) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 15, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 23, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

(m) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 16, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 21, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;

(n) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 17, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 34;

(o) a kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

(p) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 30;

(q) a kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 24, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31;

- (r) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 19, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 27, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 28;
- (s) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 25, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 32;
- (t) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 20, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 26, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 31; và
- (u) kháng thể đặc hiệu kép, trong đó polypeptit thứ nhất là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 12, polypeptit thứ hai là chuỗi H bao gồm trình tự axit amin của SEQ ID NO: 170, và polypeptit thứ ba và polypeptit thứ tư là chuỗi L gắn kết chung của SEQ ID NO: 171.
5. Axit nucleic mã hóa kháng thể đa đặc hiệu theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 hoặc kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 4.
 6. Vector được chèn axit nucleic theo điểm 5.
 7. Tế bào chứa axit nucleic theo điểm 5 hoặc vector theo điểm 6.
 8. Phương pháp sản xuất kháng thể đa đặc hiệu theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 hoặc kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 4 bao gồm bước nuôi tế bào theo điểm 7.
 9. Dược phẩm chứa kháng thể đa đặc hiệu theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 hoặc kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 4, và chất mang dược dụng.

10. Kit, trong đó kit này ít nhất bao gồm kháng thể đa đặc hiệu theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 3 hoặc kháng thể đặc hiệu kép theo điểm 4, hoặc được phẩm theo điểm 9.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

<120> KHÁNG THỂ ĐA ĐẶC HIỆU THAY THỂ VỀ MẶT CHỨC NĂNG CHO NHÂN TỔ LÀM CHO MÁU ĐÔNG VIII VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

<130> C1-A1007P

<150> JP 2010-257022

<151> 2010-11-17

<160> 179

<170> Patent phiên bản 3.4

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys

28021

340

345

350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370

375

380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385

390

395

400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp

405

410

415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420

425

430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu

435

440

445

<210> 2

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 2

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

145		150		155		160									
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
			195						200					205	
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
			210					215						220	
Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly
225							230				235				240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245						250				255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu
				260						265				270	
Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
			275						280					285	
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg
			290						295					300	

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 3

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 3

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

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

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

28021

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 4

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 4

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val

28021

355

360

365

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440

<210> 5

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 5

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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

28021

	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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro					
	210		215		220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe					
	225		230		235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro					
	245		250		255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val					
	260		265		270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr					
	275		280		285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val					
	290		295		300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys					
	305		310		315 320

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

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

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 355 360 365

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440

<210> 6

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 6

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28021

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 7

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 7

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

28021

370

375

380

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

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

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 8

<211> 213

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 8

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala

28021

180

185

190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe

195

200

205

Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 9

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 9

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50

55

60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 10

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 10

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

28021

245

250

255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260

265

270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275

280

285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305

310

315

320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu

325

330

335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340

345

350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355

360

365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370

375

380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385

390

395

400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 11

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 11

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val

50

55

60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 12

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 12

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 13

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 13

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu

260

265

270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 14

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 14

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

28021

65		70		75		80									
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Arg	Ser	Gly	His	Asn	Tyr	Gly	Gly	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Tyr
			100					105					110		
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly
		115						120						125	
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser
		130					135						140		
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val
145					150					155				160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe
				165						170				175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val
			180						185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val
		195						200					205		
Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys
		210					215						220		

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 15

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 15

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

28021

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 16

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 16

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

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

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

28021

275

280

285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 17

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 17

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 18

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 18

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 19

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 19

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 20

<211> 448

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 20

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

28021

100	105	110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly		
115	120	125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser		
130	135	140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val		
145	150	155
		160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe		
165	170	175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val		
180	185	190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val		
195	200	205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys		
210	215	220
Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly		
225	230	235
		240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255

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

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

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

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

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

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 21

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 21

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 355 360 365

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440

<210> 22

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 22

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

28021

305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

$\langle 210 \rangle$	23
$\langle 211 \rangle$	444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 23

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

28021

115

120

125

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

28021

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 24

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 24

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

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

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys

85

90

95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

195

200

205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

210

215

220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 25

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 25

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser

28021

325

330

335

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 26

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 26

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

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

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

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

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

28021

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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 27

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 27

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 28

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 28

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

28021

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> 29

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 29

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 30
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 30

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

28021

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> 31

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 31

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 32

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 32

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

28021

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> 33

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 33

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

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

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

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 34

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 34

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

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu

85

90

95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 35
 <211> 123
 <212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 35

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
100 105 110

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

<210> 36

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 36

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe

28021

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 37

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 37

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

20

25

30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65

70

75

80

28021

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
100 105 110

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

<210> 38

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 38

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

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

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 39

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 39

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

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

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

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

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

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

Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 40

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 40

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

28021

20

25

30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85

90

95

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

100

105

110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 41

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 41

28021

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 42

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 42

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

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

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 43
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 43

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

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

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

<210> 44

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 44

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

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

<210> 45

<211> 123

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 45

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

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

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

28021

65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 46

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 46

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

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

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

28021

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 47

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 47

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

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

28021

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 48

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 48

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 49

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 49

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 50

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 50

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 51

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 51

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe

50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr His Cys

85 90 95

28021

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 52

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

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

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

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

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

28021

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 53

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

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

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

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

28021

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 54

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

28021

35

40

45

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

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

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

Ala Arg Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 55

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

28021

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56

<211> 106

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 56

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

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

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

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

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

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

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 57

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

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 58

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 59

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 60

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 60

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 61

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

$\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 61

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 62

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 62

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

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

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 63

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 64

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 64

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

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

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

Tyr Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 65
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 65

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

28021

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
325

<210> 66

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 66

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

28021

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu

325

<210> 67

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 67

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1

5

10

15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr

65

70

75

80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

28021

245

250

255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

260

265

270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

275

280

285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser

290

295

300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305

310

315

320

Leu Ser Leu Ser Leu

325

<210> 68

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 68

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1

5

10

15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

28021

165

170

175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu

325

<210> 69

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 69

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 70

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 70

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

28021

1	5	10	15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
100	105	110	
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
115	120	125	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
130	135	140	
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
145	150	155	160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 71

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 71

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

28021

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
325

<210> 72

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 72

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

28021

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 73

<211> 325

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 73

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

28021

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 74
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 74

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> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 75

Tyr Tyr Asp Met Ala

1 5

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 76

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 77

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 77

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe

1 5 10

<210> 78

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 78

Tyr Tyr Asp Met Ala

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 79

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80
<211> 14
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 80

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 81
<211> 5
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 81

Tyr Tyr Asp Met Ala
1 5

<210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 82

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 83

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 83

Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 84

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 84

Tyr Tyr Asp Met Ala
 1 5

28021

<210> 85
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 85

Ser	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 86
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 86

Arg	Ala	Gly	His	Asn	Tyr	Gly	Ala	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10				

<210> 87
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 87

Tyr Tyr Asp Ile Asn

1 5

<210> 88

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 88

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 89

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 89

28021

Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 90

Tyr Tyr Asp Ile Asn
1 5

<210> 91

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 91

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 92

<211> 14
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 92

Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 93
<211> 5
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 93

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

<210> 94
<211> 17
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 94

28021

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 95

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 95

Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 96

Tyr Tyr Asp Ile Ser
 1 5

<210> 97

28021

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 97

Ser	Ile	Ser	Pro	Ser	Gly	Gln	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Arg	Glu	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 98
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> trình tự nhân tạo

<400> 98

Arg	Ser	Gly	His	Asn	Phe	Gly	Gly	Gly	Trp	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10				

<210> 99
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 99

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 100

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 100

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 101

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 101

Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 102

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 102

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 103

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 104

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 104

Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 105

Tyr Tyr Asp Ile Gln

1 5

<210> 106

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 106

Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 107

<211> 14

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 107

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 108

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 108

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 109

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 109

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 110

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 110

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 111

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 111

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 112

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 112

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 113

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 113

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 114

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 114

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 115

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 115

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 116

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 116

Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 117

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 117

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 118

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 118

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 119

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1

5

10

<210> 120

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 120

Asp Asn Asn Met His

1

5

<210> 121

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 121

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1

5

10

15

Asp

<210> 122

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 122

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu

1

5

10

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 123

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 124

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 125

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 125

Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 126

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 126

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 127

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 127

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 128

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 128

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 129

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 130

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 130

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 131

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 132

$\langle 211 \rangle$ 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

 $\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 132

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 133

Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1

5

10

15

Asp

<210> 134

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 134

Arg Gln Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu

1

5

10

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 135

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 136

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 136

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 137

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 137

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu

1 5 10

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 138

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 139
<211> 7
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 139

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> trình tự nhân tạo

<400> 140

Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr

1 5

<210> 141

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 141

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 142

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 142

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 143

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr

1

5

<210> 144

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 144

Lys Ala Ser Lys Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala

1

5

10

<210> 145

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 145

Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1

5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 146

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr

1

5

<210> 147

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 147

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala

1

5

10

<210> 148

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 148

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 149

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 149

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 150

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 150

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 151

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 151

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 152

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 153

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 154

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 155

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 156

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 157

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 158

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 159

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 160

Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 161

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 162

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 162

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala

1 5 10

<210> 163

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 163

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 164

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 164

Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr

1 5

<210> 165

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 165

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Gln Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Arg Lys Phe

50 55 60

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

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 166

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 166

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

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

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

28021

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 167

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 167

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

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 168

<211> 326

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 168

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys

28021

225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 169

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

28021

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> 170

<211> 444

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 170

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu 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 Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser 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 Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

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

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

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

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

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

28021

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

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

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

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440

<210> 171

28021

<211> 214

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 171

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Arg	Asn	Ile	Glu	Arg	Asn
		20					25						30		

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

Tyr	Ser	Ala	Ser	Arg	Lys	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly
	50				55						60				

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

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

Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala
			100					105					110		

28021

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> 172

<211> 119

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 172

28021

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 173

<211> 107

<212> PRT

<213> Nhân tạo

$\langle 220 \rangle$

<223> trình tự nhân tạo

<400> 173

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 174

<211> 5

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 174

Asp Asn Asn Met Asp

1 5

<210> 175

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 175

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln

1 5 10 15

Asp

<210> 176

<211> 10

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 176

Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu

1 5 10

<210> 177

<211> 11

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 177

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala

1 5 10

<210> 178

<211> 7

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 178

Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser

1 5

<210> 179

<211> 9

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> trình tự nhân tạo

<400> 179

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr

1

5

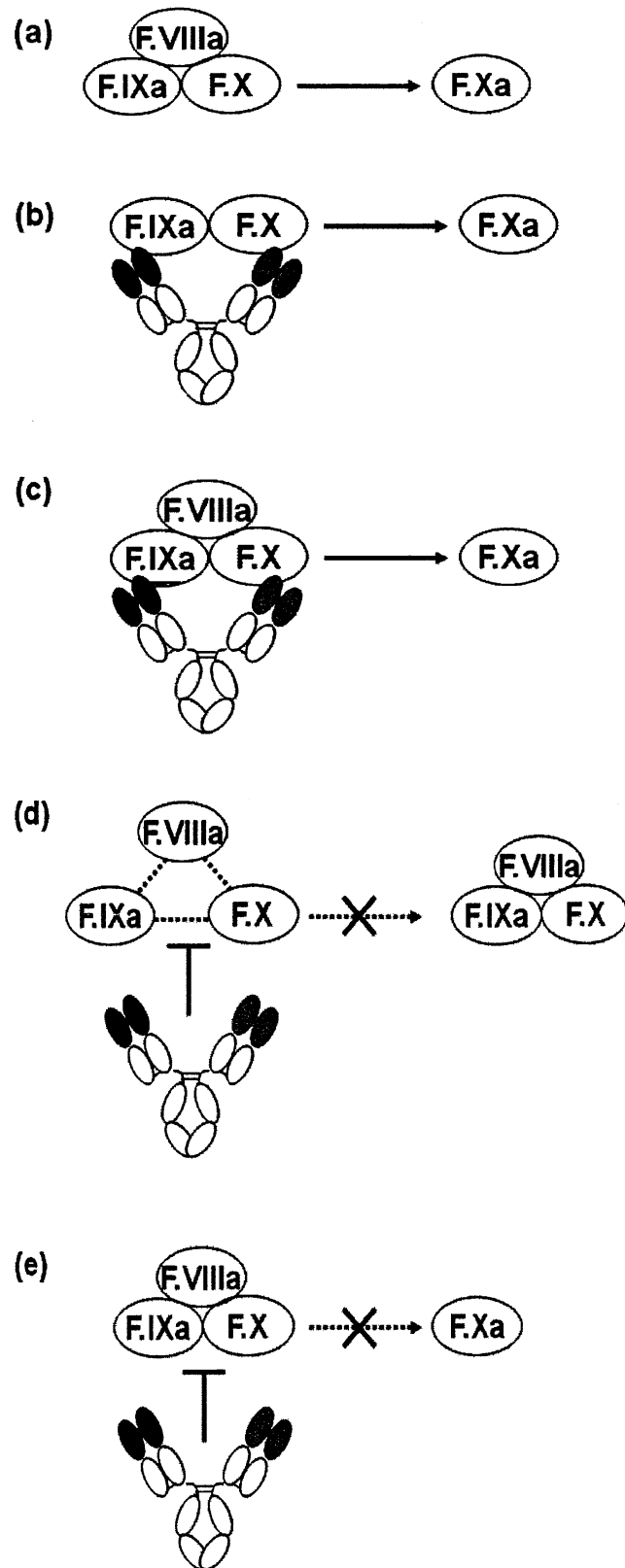


FIG. 1

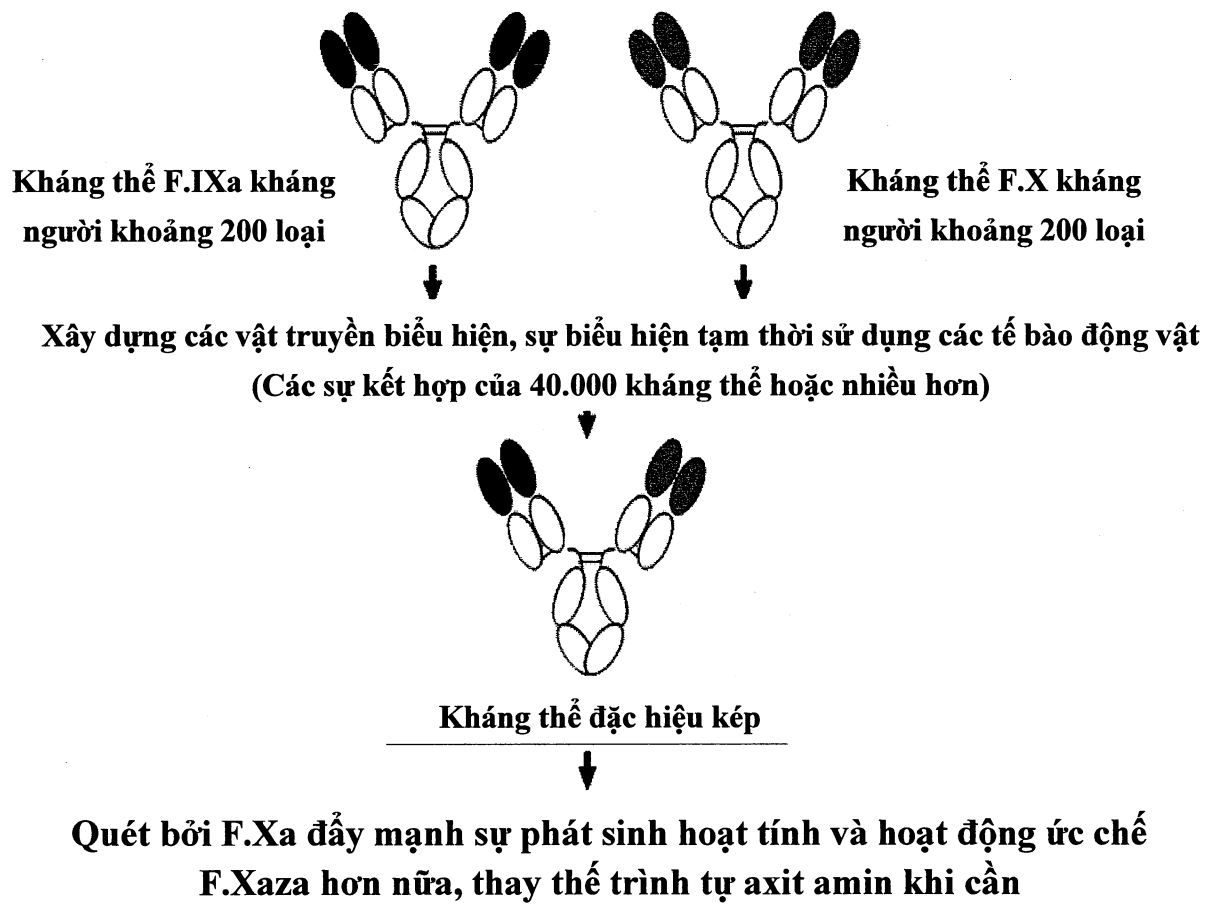


FIG. 2

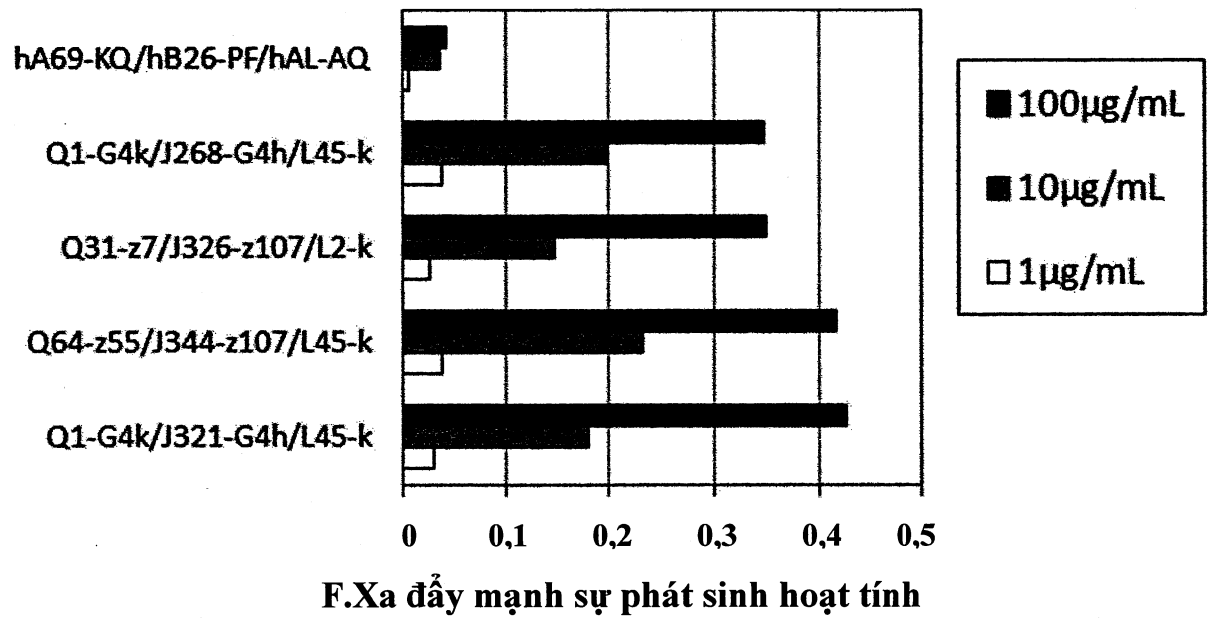


FIG. 3

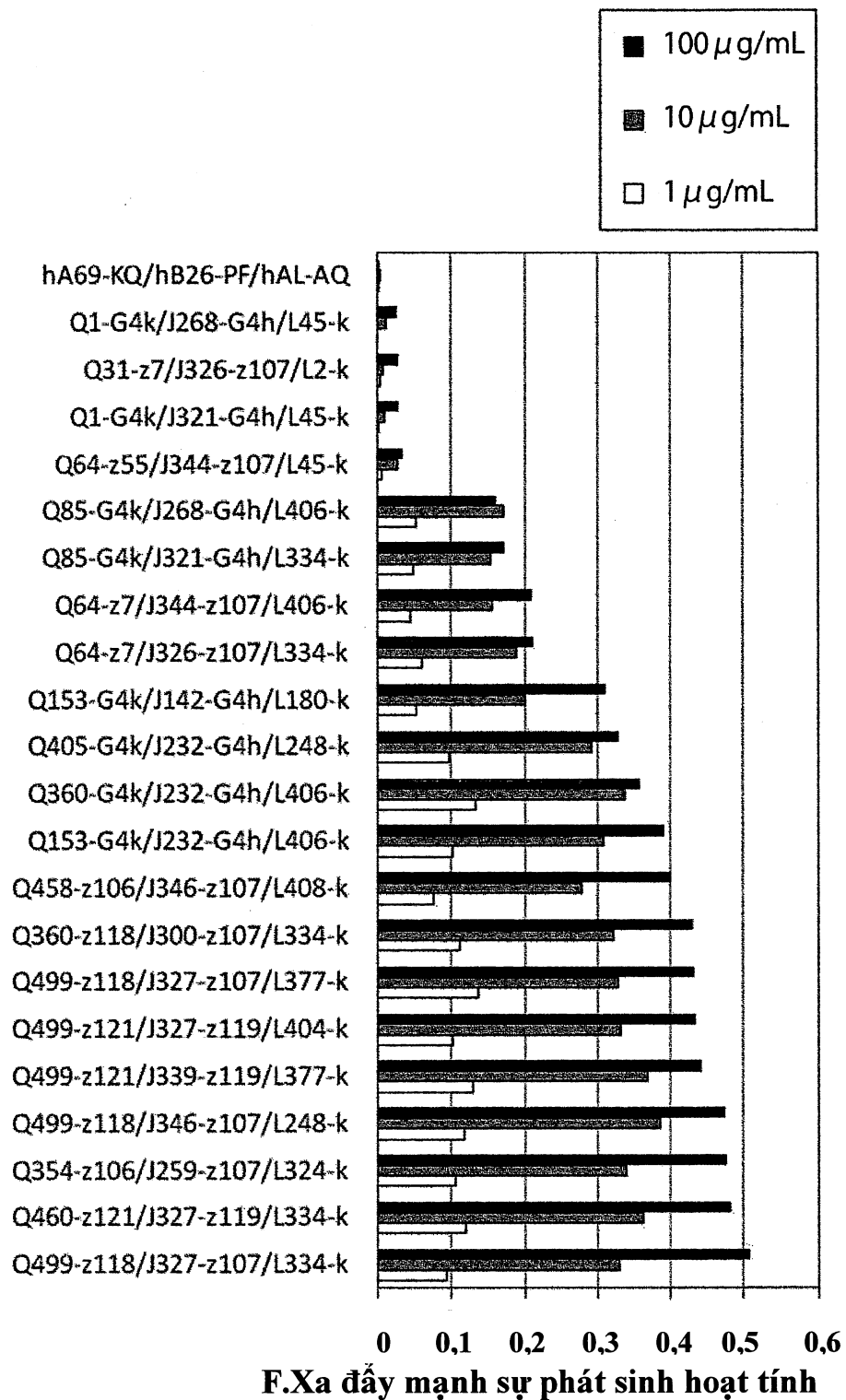


FIG.4

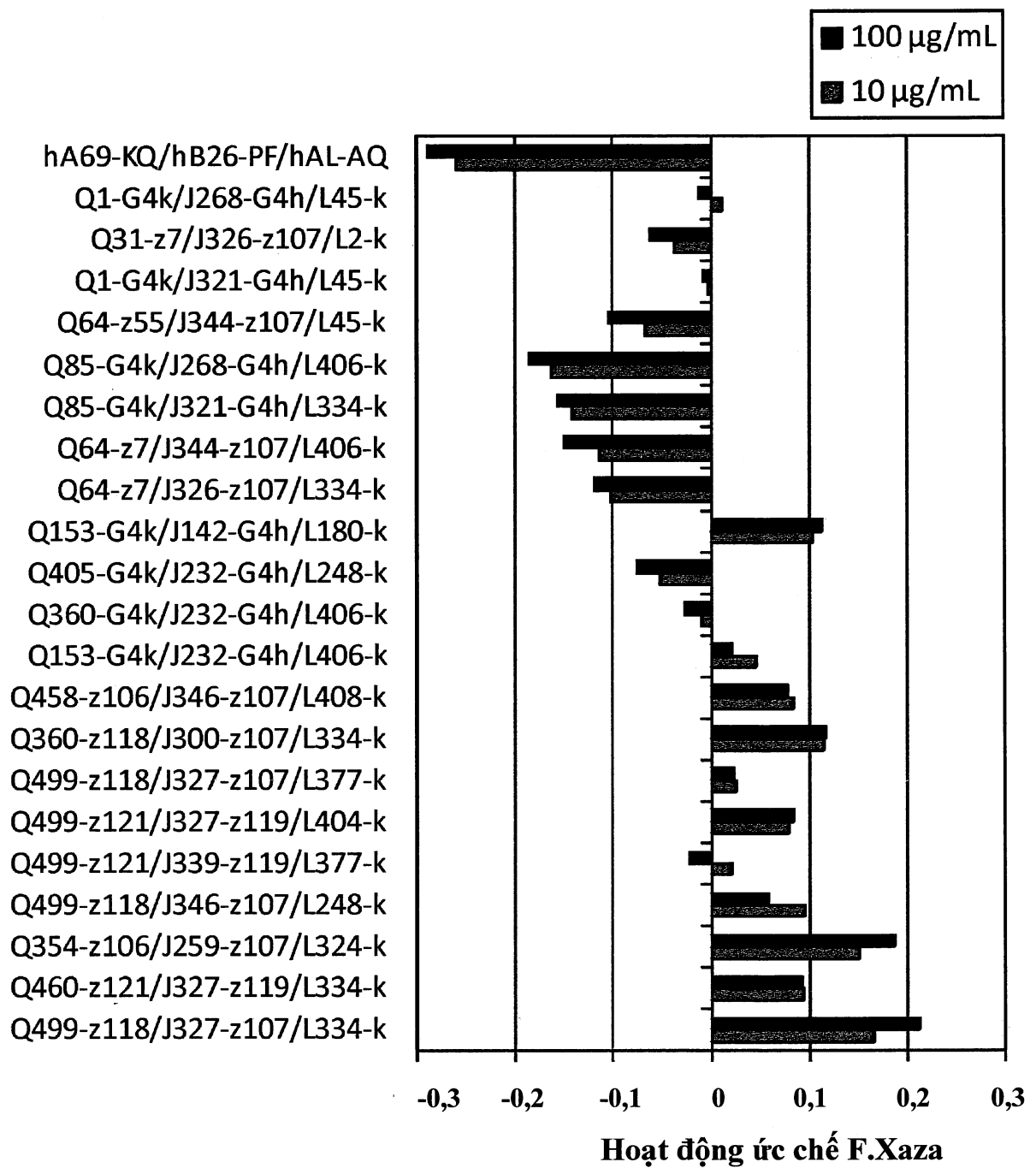


FIG. 5

		FR 1										CDR 1			FR 2														
		0										3			3														
		1										3			4														
Name	ref	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9									
Q1		Q	V	Q	L	V	E	S	G	G	L	V	Q	P	G	S	L	R	L	S	C	A	A	S	G	F	T	F	S
Q31	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q64	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q85	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q153	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q354	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q360	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q405	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q458	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q460	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q499	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

		C D R 2										F R 3																																								
		5										6																																								
		6										7																																								
		8										9																																								
Name	Ref	0	1	2	a	b	c	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	a	b	c	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4																				
Q1		S	I	S	P	-	-	S	G	G	S	T	Y	R	H	S	V	K	G	R	F	T	V	S	R	D	N	A	K	N	S	L	Y	L	Q	M	N	S	L	R	A	E	D	T	A	V	Y	Y	C	A	R	
Q31	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q64	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q85	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q153	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q354	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q360	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q405	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q458	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q460	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Q499	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

FIG.
6A

		CDR 3										FR 4									
		1 0										1 1									
Name	Ref	9	5	6	7	8	9	0	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	2
Q1		R	A	G	H	N	L	G	A	G	W	Y	F	-	-	-	-	D	F	W	Q
Q31	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3
Q64	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4
Q85	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	5
Q153	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	6
Q354	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7
Q360	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8
Q405	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	9
Q458	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	a
Q460	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	b
Q499	Q1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	c

		FR 1										CDR 1										FR 2									
		1										2										3									
Name	Ref	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
J268		Q	V	Q	L	V	Q	S	G	S	E	L	K	K	P	G	A	S	V	K	V	S	C	K	A	S	G	Y	T	F	T
J321	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J326	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J344	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J232	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J259	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J346	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J300	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J327	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J339	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
J142	J268	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

FIG. 6B

[illegible][illegible]FIG.
6D