(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) **1-0028392**

(51)[7] **C07K 14/495**; C12N 15/62

(13) **B**

(21) 1-2016-00750
(22) 31/07/2014
(86) PCT/US2014/049254 31/07/2014
(87) WO 2015/017710 05/02/2015
(30) 61/860,723 31/07/2013 US
(45) 25/05/2021 398
(43) 27/06/2016 339A
(73) AMGEN INC. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320-1799, United States of America
(72) XIONG, Yumei (US); ZHANG, Yi (US); SHENG, Jackie, Z. (US); HAMBURGER, Agnes, Eva (US); VENIANT-ELLISON, Murielle (US); SHIMAMOTO, Grant (US); MIN, Xiaoshan (CN); WANG, Zhulun (US); TANG, Jie (US); KANNAN, Gunasekaran (US); MOCK, Marissa (US); WALKER, Kenneth (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PROTEIN DUNG HỢP CHỨA VÙNG GDF15 VÀ MIỀN FC, ĐIME VÀ TETRAME CHỨA PROTEIN NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các cấu trúc chứa GDF15, và các đột biến của chúng. Theo nhiều phương án khác nhau, các cấu trúc chứa GDF15, và các đột biến của chúng có thể được ứng dụng trong việc điều trị hoặc cải thiện rối loạn chuyển hóa. Theo nhiều phương án khác nhau, bệnh hoặc rối loạn chuyển hóa này là bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh béo phì, bệnh rối loạn lipit máu, tình trạng gia tăng nồng độ glucoza, tình trạng gia tăng nồng độ insulin và bệnh thận đái tháo đường.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến monome và multime chứa polypeptit có vùng GDF15.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Yếu tố biệt hóa sinh trưởng 15 (Growth differentiation factor 15: GDF15) là thành viên phân ly thuộc siêu họ TGFβ. Nó còn được gọi là xytokin ức chế đại thực bào 1 (Macrophage inhibitory cytokine 1: MIC1) (Bootcov MR, 1997, *Proc Natl Acad Sci* 94:11514-9), yếu tố tạo hình xương nhau thai (placental bone morphogenetic factor: PLAB) (Hromas R 1997, *Biochim Biophys Acta*. 1354:40-4), yếu tố tăng trưởng biến đổi beta của nhau thai (placental transforming growth factor beta: PTGFB) (Lawton LN 1997, *Gene*. 203:17-26), yếu tố có nguồn gốc từ tuyến tiền liệt (prostate derived factor: PDF) (Paralkar VM 1998, *J Biol Chem.* 273:13760-7), và gen được hoạt hóa bởi thuốc chống viêm phi steroit (nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene: NAG-1) (Baek SJ 2001, *J Biol Chem.* 276: 33384-92).

Gen GDF15 của người nằm trên nhiễm sắc thể 19p13.2-13.1; gen GDF15 của chuột nằm trên nhiễm sắc thể 16; và gen GDF15 của chuột nhắt nằm trên nhiễm sắc thể 8. Khung đọc mở GDF15 kéo dài hai exon (Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11 và NCBI). Peptit GDF15 trưởng thành có sự tương đồng thấp với các thành viên khác trong họ (Katoh M 2006, *Int J Mol Med.* 17:951-5.).

GDF15 được tổng hợp dưới dạng protein tiền chất lớn được cắt ở vị trí cắt điaxit để giải phóng peptit trưởng thành đầu cuối carboxy. Các tiền chất của tiền peptit của GDF15 của chuột và chuột nhắt đều chứa 303 axit amin. Tiền chất có chiều dài đầy đủ của người chứa 308 axit amin. Các peptit trưởng thành của loài gặm nhấm chứa 115 axit amin sau khi xử lý ở vị trí cắt RGRR (SEQ ID NO:1). Peptit trưởng thành của người chứa 112 axit amin sau khi xử lý ở vị trí cắt RGRRRAR (SEQ ID NO:2). Peptit GDF15 trưởng thành của người có sự tương đồng trình tự 66,1% và 68,1% với peptit GDF15 trưởng thành của chuột và chuột nhắt (Bottner M 1999, *Gene*. 237:105-11; Bauskin AR 2000, *EMBO J.* 19:2212-20; NCBI). Không có vị trí glycozyl hóa nào trong peptit GDF15 trưởng thành.

Peptit GDF15 trưởng thành chứa 7 gốc xystein được bảo toàn cần thiết để tạo thành motif núm xystein (có 3 liên kết đisulfua trong chuỗi) và một liên kết đisulfua liên chuỗi duy nhất là đặc trưng cho các thành viên thuộc siêu họ TGFβ. Peptit GDF15 trưởng thành chứa thêm hai gốc xystein bổ sung tạo ra liên kết đisulfua thứ tư trong chuỗi. GDF15 hoạt động sinh học là homođime 25KD của peptit trưởng thành được liên kết cộng hóa trị bằng một liên kết đisulfua liên chuỗi.

Các mức nồng độ GDF15 tuần hoàn đã được báo cáo là gia tăng trong nhiều tình trạng bệnh lý và sinh lý, đặc biệt là trong thai kỳ (Moore AG 2000. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4781-4788), bệnh thiếu máu miền biển β (Tanno T 2007, *Nat Med* 13:1096-101; Zimmermann MB, 2008 *Am J Clin Nutr* 88:1026-31), và bệnh thiếu máu do rối loạn sinh dòng hồng cầu bẩm sinh (Tamary H 2008, *Blood.* 112:5241-4). GDF15 cũng có liên quan đến nhiều hoạt tính sinh học trong các tài liệu báo cáo. Các nghiên cứu về việc bất hoạt GDF15 và chuột nhắt chuyển gen đã cho thấy là GDF15 có thể có tác dụng bảo vệ chống lại sự tổn thương tim do thiếu máu cục bộ/tái đẩy máu hoặc quá tải (Kempf T, 2006, *Circ Res.*98:351-60; Xu J, 2006, *Circ Res.* 98:342-50), tác dụng bảo vệ chống lại sự mất nơron vận động và cảm giác do tuổi tác (Strelau J, 2009, *J Neurosci.* 29 :13640-8), tác dụng bảo vệ yếu chống lại tình trạng nhiễm axit chuyển hóa ở thận, và có thể gây ra hội chứng suy giảm sức khỏe cả về thể chất và tinh thần ở bệnh nhân ung thư (Johnen H 2007 *Nat Med.* 11:1333-40). Nhiều nhóm cũng đã nghiên cứu vai trò của GDF15 trong sự tăng sinh và chết tế bào theo chương trình và đã báo cáo các kết quả gây tranh cãi bằng cách sử dụng các mô hình ghép khác loài và môi trường nuôi cấy tế bào khác nhau. Các nghiên cứu trên chuột nhắt chuyển gen cho thấy là GDF15 có tác dụng bảo vệ chống lại sự tạo u do chất gây ung thư hoặc đột biến Apc ở ruột và phổi (Baek SJ 2006, *Gastroenterology.* 131:1553-60; Cekanova M 2009, *Cancer Prev Res* 2:450-8).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến và vùng Fc.

Theo một phương án, vùng Fc chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286,

287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 và 302. Theo một phương án khác, polypeptit GDF15 này hoặc polypeptit GDF15 đột biến chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 và 55. Theo một phương án khác, protein dung hợp này chứa thêm đoạn nối polypeptit. Theo một phương án, đoạn nối polypeptit này có trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128. Theo một phương án, protein dung hợp này chứa hai hoặc nhiều vùng Fc. Theo một phương án, protein dung hợp này chứa hai hoặc nhiều đoạn nối polypeptit. Theo một phương án, protein dung hợp này chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 46, 24, 27, 32, 37, 20, 42, 50, 54, 57, 60, 63, 66, 68, 71, 74, 77, 82, 84, 88, 93, 96, 98, 100, 102, 104, 108, 134, 137, 139, 143, 146, 150, 153, 269, 272, 276, 279, 157, 160, 164, 167, 171, 174, 178, 181, 185, 188, 194, 197, 201, 204, 208, 211, 215, 218, 222, 225, 229, 232, 233, 238 và 240.

Sáng chế cũng đề xuất các đime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa một trong số các protein dung hợp nêu trên, và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Fc. Vẫn theo một phương án khác, cấu trúc này còn chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 và 302.

Theo một phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết không theo kiểu cộng hóa trị. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị. Theo một phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị bằng liên kết đisulfua giữa các vùng Fc tương ứng của chúng. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng cả tương tác cộng hóa trị và không theo kiểu cộng hóa trị.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) hai protein dung hợp chứa trình tự SEQ ID NO:46; (b) hai protein dung hợp chứa trình tự SEQ ID NO:24; hoặc (c) hai protein dung hợp chứa trình tự SEQ ID NO:27

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa (a) hai protein dung hợp chứa trình tự SEQ ID NO:32; hoặc (b) hai protein dung hợp chứa trình tự SEQ ID NO:37;

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:20 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:17.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:42 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:39; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:50 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:54 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:57 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (e) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:60 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (f) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:63 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (g) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:66 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (h) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:68 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:71 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (j) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:74 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (k) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:77 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (l) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:80 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; (m) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:82 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47; hoặc (n) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:84 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:47.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:88 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:86; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:93 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:90; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:96 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:90; (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:98 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:90; (e) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:100 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:90; (f) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:102 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:90; (g) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:104 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ

ID NO:90; hoặc (h) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:108 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:105.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:112 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:12; (b) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:112; (c) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:115; (d) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:118; (e) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:121; (f) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:124; (g) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:127; (h) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:130; hoặc (i) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:242.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:134 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:131; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:137 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:131; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:139 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:131; (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:143 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:140; (e) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:146 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:140; (f) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:150 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:147; (g) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:153 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:147; (h) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:269 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:267; (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:272 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:267; (j) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:276 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:274; hoặc (k) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:279 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:274.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:157 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:154; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:160 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:154; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:164 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:161; (d) chuỗi

polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:167 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:161.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:171 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:168; hoặc (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:174 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:168

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:178 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:175; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:181 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:175; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:185 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:182; (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:188 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:182; (e) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:194 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:191; (f) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:197 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:191; (g) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:201 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:198; hoặc (h) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:204 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:198.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:208 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:205; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:211 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:205; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:215 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:212; hoặc (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:218 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:212.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:222 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:219; (b) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:225 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:219; (c) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:229 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:226; hoặc (d) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:232 và chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự SEQ ID NO:226.

Theo một phương án cụ thể, đime được đề xuất chứa: (a) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:235; (b) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:238; hoặc (c) hai chuỗi polypeptit, mỗi chuỗi chứa trình tự SEQ ID NO:240.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa (i) đime thứ nhất là một trong số các đime nêu trên và (ii) đime thứ hai là một trong số các đime nêu trên. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất của đime thứ nhất được liên kết với chuỗi polypeptit thứ nhất của đime thứ hai bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Theo một số phương án, đime này không được chọn từ nhóm bao gồm DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(+)., DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpm Fc(-), DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4Q)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C), DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C), CpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:CpmFc(+), Fc-$(G_4S)_8$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15, Fc-$(G_4S)_3$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15 và Fc-$(G_4S)_5$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15.

Theo một số phương án, đime này không được chọn từ nhóm bao gồm DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4Q)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) và DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Theo một số phương án, protein dung hợp này không được chọn từ nhóm bao gồm Fc-$(G_4S)_8$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15, Fc-$(G_4S)_3$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15 và Fc-$(G_4S)_5$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15.

Theo một số phương án, đime này không được chọn từ nhóm bao gồm DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) và DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4Q)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C), DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C), CpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:CpmFc(+), Fc-$(G_4S)_8$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15, Fc-$(G_4S)_3$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15 hoặc Fc-$(G_4S)_5$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15.

Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(+), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)-$(G_4Q)_4$-GDF15:DhCpmFc(-), DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) hoặc DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Theo một số phương án, protein dung hợp này không được chọn từ nhóm bao gồm Fc-$(G_4S)_8$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15, Fc-$(G_4S)_3$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15 và Fc-$(G_4S)_5$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15.

Theo một số phương án, protein dung hợp này không được chọn từ nhóm bao gồm DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C) và DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C).

Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(+). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15:DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(+). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D):DhCpmFc(-). Theo một số phương

án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-$(G_4S)_4$-GDF15(N3Q):DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-GDF15:DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)-$(G_4Q)_4$-GDF15:DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)(L351C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C). Theo một số phương án, đime này không phải là DhCpmFc(+)(S354C)-G_4-GDF15:DhCpmFc(-)(Y349C). Theo một số phương án, đime này không phải là CpmFc(-)-$(G_4S)_4$-GDF15:CpmFc(+). Theo một số phương án, đime này không phải là Fc-$(G_4S)_8$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15. Theo một số phương án, đime này không phải là Fc-$(G_4S)_3$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15. Theo một số phương án, đime này không phải là Fc-$(G_4S)_5$-Fc-GS$(G_4S)_4$-GDF15.

Sáng chế cũng đề xuất các protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến và polypeptit albumin huyết thanh người (human serum albumin: HSA). Theo một phương án khác, polypeptit HAS này chứa trình tự SEQ ID NO:110. Theo một phương án khác, polypeptit GDF15 này hoặc polypeptit GDF15 đột biến chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:4, 8, 12, 25, 52 và 55. Theo một phương án khác, protein dung hợp này chứa thêm đoạn nối polypeptit, nối polypeptit GDF15 này hoặc polypeptit GDF15 đột biến với polypeptit HSA. Theo một phương án, đoạn nối polypeptit này có trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO:18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125, 128. Theo một phương án, protein dung hợp này chứa hai hoặc nhiều polypeptit HSA. Theo một phương án, protein dung hợp này chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 và 130.

Sáng chế đề xuất các đime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa protein dung hợp chứa vùng GDF15 thứ nhất và polypeptit HSA thứ nhất, và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa polypeptit HSA thứ hai. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai chứa thêm vùng GDF15 thứ hai. Theo một số phương án, đime này là heterođime (nghĩa là, chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai có các trình tự khác nhau). Theo một số phương án, đime này là homođime (nghĩa là, chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai có cùng một trình tự). Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 và 130. Theo một số phương án, chuỗi

polypeptit thứ hai chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 và 130. Theo một phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết không theo kiểu cộng hóa trị. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị. Theo một phương án, chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GDF15 thứ hai và chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị bằng liên kết đisulfua giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng cả tương tác cộng hóa trị và không theo kiểu cộng hóa trị.

Sáng chế đề xuất các đime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa protein dung hợp chứa vùng GDF15 thứ nhất và polypeptit HSA, và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GDF15 thứ hai. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 115, 118, 121, 124, 127 và 130. Theo một số phương án, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự được chọn từ nhóm bao gồm SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 và 55. Theo một phương án, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết không theo kiểu cộng hóa trị. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị. Theo một phương án khác, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng cả tương tác cộng hóa trị và không theo kiểu cộng hóa trị.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc núm-lỗ chứa đime của hai heterođime DhknobFc-$(G_4S)_4$-GDF15:DhholeFc.

Fig. 2 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc DhMonoFc chứa đime của hai protein dung hợp DhMonoFc-$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 3 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc HemiFc chứa đime của hai protein dung hợp GGGFc-$(G_4S)_4$-Fc-S$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 4 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc cặp tích điện (delHinge) chứa đime của hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 5 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc kẹp xystein cặp tích điện (delHinge) chứa đime của hai heterođime DhCpmFc(-)(L351C)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(-)(L351C).

Fig. 6 mô tả bằng hình vẽ cấu trúc HSA chứa đime là hai protein dung hợp HSA-$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 7 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng (body weight: BW) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhknobFc-G_4-GDF15:DhholeFc.

Fig. 8 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp Fc-$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 9 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp Fc-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D).

Fig. 10 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp Fc-$(G_4S)_4$-Fc-$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 11 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp DhFc-$(G_4S)_5$-DhFc-$(G_4S)_4$-GDF15.

Fig. 12 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-).

Fig. 13 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 14 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Fig. 15 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+).

Fig. 16 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Fig. 17 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-G_4S-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 18 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4S)$_2$-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 19 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4S)$_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Fig. 20 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4Q)$_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Fig. 21 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-G_4P-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 22 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4P)$_2$-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 23 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-G_4Q-GDF15:DhCpmFc(+).

Fig. 24 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4Q)$_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+).

Fig. 25 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)-(G_4Q)$_2$-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+).

Fig. 26 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(+)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(S354C).

Fig. 27 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 28 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 29 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 30 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 31 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 32 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C).

Fig. 33 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(L351C)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C).

Fig. 34 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15.

Fig. 35 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GSPAPAPGS-GDF15.

Fig. 36 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GS$(AAQAAQQ)_2$GS-GDF15.

Fig. 37 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GS$(PAPAP)_2$GS-GDF15.

Fig. 38 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GDF15.

Fig. 39 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15.

Fig. 40 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp HSA-$(G_4S)_6$-GDF15.

Fig. 41 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G).

Fig. 42 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G).

Fig. 43 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C).

Fig. 44 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C).

Fig. 45 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử

dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C).

Fig. 46 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C).

Fig. 47 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Fig. 48 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G).

Fig. 49 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(N297G).

Fig. 50 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(N297G).

Fig. 51 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(N297G)(S354C).

Fig. 52 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là heterođime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D): Dh3CpmFc(-)(N297G)(S354C).

Fig. 53 là biểu đồ thể hiện tác dụng trên lượng thức ăn tiêu thụ (g thức ăn/g thể trọng) của chuột nhắt ob/ob dưới dạng hàm số theo liều (log [g cấu trúc/kg BW]) sử dụng đime là protein dung hợp DhMonoFc(N297G)-GDF15.

Fig. 54 là biểu đồ thể trọng (g) dưới dạng hàm số theo thời gian (số ngày sau khi tiêm lần thứ nhất) đối với tá dược lỏng, 0,1nmol, 1nmol và 10nmol đime là heterođime

Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), và 0,1nmol, 1nmol và 10nmol đime là heterođime Dh3ComFc(-)-GDF15(Ndel3).

Fig. 55 là biểu đồ cột thể hiện diện tích dưới đường cong (area under the curve: AUC) cho thử nghiệm dung nạp glucoza ở tuần thứ 2 sau khi điều trị bằng (a) tá dược lỏng, (b) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), hoặc (g) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Fig. 56 là biểu đồ cột thể hiện nồng độ insulin (ng/ml) (đã được ăn) ở tuần thứ 3 sau khi điều trị bằng (a) tá dược lỏng, (b) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), hoặc (g) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Fig. 57 là biểu đồ cột thể hiện nồng độ triglyxerit (mg/ml) (đã được ăn) ở tuần thứ 3 sau khi điều trị bằng (a) tá dược lỏng, (b) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), hoặc (g) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Fig. 58 là biểu đồ cột thể hiện nồng độ cholesterol (mg/ml) (đã được ăn) ở tuần thứ 3 sau khi điều trị bằng (a) tá dược lỏng (b) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1mmol đime là heterođime

Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), hoặc (g) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Fig. 59 là biểu đồ cột thể hiện diện tích dưới đường cong (area under curve: AUC) cho thử nghiệm dung nạp glucoza ở tuần thứ 5 sau khi điều trị bằng (a) tá dược lỏng, (b) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (c) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (d) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), (e) 10mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), (g) 1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), hoặc (g) 0,1mmol đime là heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel):Dh3CpmFc(+).

Fig. 60 là biểu đồ hình cột thể hiện sự liên kết SPR (RU) đối với FcγRI, FcγRIIIA và FcγRIIA cho (a) đime là DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), (b) đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(S354C); (c) đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3); (d) đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3)-Dh3CpmFc(+)(S354C); (e) đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D); và (f) đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C) (từ trái sang phải đối với mỗi thụ thể).

Fig. 61 là biểu đồ hình cột thể hiện Tm thứ nhất của DSC (°C) đối với (a) (cho cặp cột được ký hiệu "N3D"), đime là DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) và đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+); (b) (cho cặp cột được ký hiệu là "Ndel3"), đime là DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) và đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+); (c) (cho cặp cột được ký hiệu là "N3D+CC"), đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) và đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C); và (d) (cho cặp cột được ký hiệu là "Ndel3+CC"), đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C) và đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất các protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến và các cấu trúc chứa các protein dung hợp này. Cũng được đề xuất là phương pháp tổng hợp và các ứng dụng của các phân tử đã được mô tả, ví dụ, trong việc điều trị rối loạn chuyển hóa, như bệnh đái tháo đường typ 2, tình trạng gia tăng nồng độ

glucoza, tình trạng gia tăng nồng độ insulin, bệnh rối loạn lipit máu hoặc bệnh béo phì. Các polypeptit GDF15, polypeptit GDF15 đột biến, và một số cấu trúc polypeptit chứa các polypeptit GDF15 và polypeptit GDF15 đột biến, được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/US2012/032415 đồng sở hữu, nộp ngày 05/04/2012, và PCT/2013/023465, nộp ngày 28/01/2013, cả hai tài liệu này cốt được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với mục đích bất kỳ.

Các phương pháp axit nucleic và polypeptit tái tổ hợp được sử dụng ở đây, nằm trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế, thường là các phương pháp được đề cập trong tài liệu của Sambrook và đồng tác giả, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) hoặc Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel và đồng tác giả, eds., Green Publishers Inc. and Wiley and Sons 1994).

I. Các định nghĩa chung

Theo quy ước, như được sử dụng ở đây mạo từ "a" hoặc "an" nghĩa là "một hoặc nhiều" trừ khi được định nghĩa khác.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "axit amin" và "gốc" có thể sử dụng thay thế nhau và, khi được sử dụng trong ngữ cảnh peptit hoặc polypeptit, dùng để chỉ cả axit amin tự nhiên và tổng hợp, cũng như các chất tương tự axit amin, các chất bắt chước axit amin và axit amin không có trong tự nhiên mà tương tự về mặt hóa học với axit amin tự nhiên.

Thuật ngữ "axit amin tự nhiên" và "axit amin được mã hóa tự nhiên" được sử dụng thay thế nhau và dùng để chỉ axit amin được mã hóa bằng mã di truyền, cũng như các axit amin được mã hóa bằng mã di truyền đã được cải biến sau khi tổng hợp, ví dụ, hydroxyprolin, γ-carboxyglutamat, và O-phosphoserin.

"Chất tương tự axit amin" là hợp chất có cấu trúc hóa học cơ bản giống như axit amin tự nhiên, *nghĩa là*, nguyên tử cacbon α liên kết với nguyên tử hyđro, nhóm carboxyl, nhóm amino, và nhóm R, ví dụ, homoserin, norleuxin, methionin sulfoxit, methionin metyl sulfoni. Các chất tương tự này có thể có các nhóm R đã cải biến (ví dụ, norleuxin) hoặc khung peptit đã cải biến, nhưng vẫn giữ được cấu trúc hóa học cơ bản giống như axit amin tự nhiên.

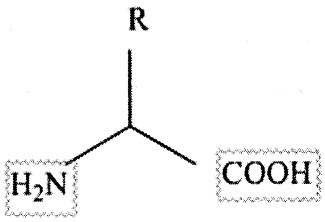
"Chất bắt chước axit amin" là hợp chất hóa học có cấu trúc khác với cấu trúc hóa học chung của axit amin, nhưng hoạt động theo cách tương tự như axit amin tự

nhiên. Các ví dụ bao gồm dẫn xuất methacryloyl hoặc acryloyl của amit, β-, γ-, δ-imino axit (như axit piperidin-4-carboxylic) và các chất tương tự.

Thuật ngữ "axit amin không có trong tự nhiên" và "axit amin được mã hóa không tự nhiên" được sử dụng thay thế nhau và dùng để chỉ hợp chất có cùng cấu trúc hóa học cơ bản với axit amin tự nhiên, nhưng không được kết hợp vào chuỗi polypeptit đang phát triển bởi phức hợp dịch mã. "Axit amin không có trong tự nhiên" cũng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin được tạo ra bằng cách biến đổi (ví dụ, các dạng biến đổi sau dịch mã) axit amin được mã hóa tự nhiên (bao gồm nhưng không giới hạn ở, 20 axit amin thông thường) nhưng chúng không được kết hợp theo cách tự nhiên vào chuỗi polypeptit đang phát triển bởi phức hợp dịch mã. Danh sách không giới hạn các ví dụ về axit amin không có trong tự nhiên mà có thể được gắn xen vào trình tự polypeptit hoặc được thay thế cho gốc kiểu hoang trong trình tự polypeptit bao gồm β-axit amin, homoaxit amin, axit amin vòng và axit amin có các chuỗi bên được tạo dẫn xuất. Các ví dụ bao gồm (ở dạng L hoặc dạng D; được viết tắt trong dấu ngoặc đơn): xitrulin (Cit), homoxitrulin (hCit), Nα-metylxitrulin (NMeCit), Nα-metylhomoxitrulin (Nα-MeHoCit), ornithin (Orn), Nα-Metylornithin (Nα-MeOrn hoặc NMeOrn), sarcosin (Sar), homolysin (hLys hoặc hK), homoarginin (hArg hoặc hR), homoglutamin (hQ), Nα-metylarginin (NMeR), Nα-metylleuxin (Nα-MeL hoặc NMeL), N-metylhomolysin (NMeHoK), Nα-metylglutamin (NMeQ), norleuxin (Nle), norvalin (Nva), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), axit octahydroindol-2-carboxylic (Oic), 3-(1-naphtyl)alanin (1-Nal), 3-(2-naphtyl)alanin (2-Nal), 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (Tic), 2-indanylglyxin (IgI), para-iodophenylalanin (pI-Phe), para-aminophenylalanin (4AmP hoặc 4-Amino-Phe), 4-guanidino phenylalanin (Guf), glyxyllysin (được viết tắt là "K(Nε-glyxyl)" hoặc "K(glyxyl)" hoặc "K(gly)"), nitrophenylalanin (nitrophe), aminophenylalanin (aminophe hoặc Amino-Phe), benzylphenylalanin (benzylphe), axit γ-carboxyglutamic (γ-carboxyglu), hydroxyprolin (hydroxypro), p-carboxyl-phenylalanin (Cpa), axit α-aminoadipic (Aad), Nα-metyl valin (NMeVal), N-α-metyl leuxin (NMeLeu), Nα-metylnorleuxin (NMeNle), xyclopentylglyxin (Cpg), xyclohexylglyxin (Chg), axetylarginin (axetylarg), axit α, β-diaminopropionoic (Dpr), axit α, γ-diaminobutyric (Dab), axit diaminopropionic (Dap), xyclohexylalanin (Cha), 4-metyl-phenylalanin (MePhe), β, β-diphenyl-alanin (BiPhA), axit aminobutyric (Abu), 4-phenyl-phenylalanin (hoặc biphenylalanin; 4Bip), axit α-amino-isobutyric (Aib),

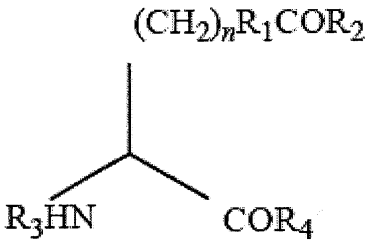
beta-alanin, axit beta-aminopropionic, axit piperidinic, axit aminocaprioic, axit aminoheptanoic, axit aminopimelic, desmosin, axit diaminopimelic, N-etylglyxin, N-etylaspargin, hydroxylysin, allo-hydroxylysin, isodesmosin, allo-isoleuxin, N-metylglyxin, N-metylisoleuxin, N-metylvalin, 4-hydroxyprolin (Hyp), γ-carboxyglutamat, ε-N,N,N-trimetyllysin, ε-N-axetyllysin, O-phosphoserin, N-axetylserin, N-formylmethionin, 3-metylhistidin, 5-hydroxylysin, ω-metylarginin, axit 4-amino-O-phthalic (4APA), N-axetylglucosaminyl-L-serin, N-axetylglucosylaminyl-L-threonin, O-phosphotyrosin và các axit amin tương tự khác, và các dạng được tạo dẫn xuất của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được liệt kê cụ thể nêu trên.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa về "axit amin không có trong tự nhiên" là axit amin bất kỳ có công thức



trong đó nhóm R là nhóm thế bất kỳ khác với nhóm thế được sử dụng trong 20 axit amin tự nhiên.

Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm cacbonyl. Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên có công thức:

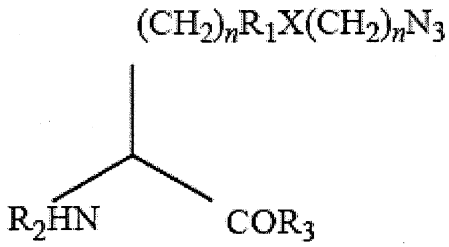


trong đó n là 0-10; R_1 là alkyl, aryl, alkyl được thế, hoặc aryl được thế; R_2 là H, alkyl, aryl, alkyl được thế, và aryl được thế; và R_3 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải

biến đầu cuối amino, và R_4 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải biến đầu cuối carboxy.

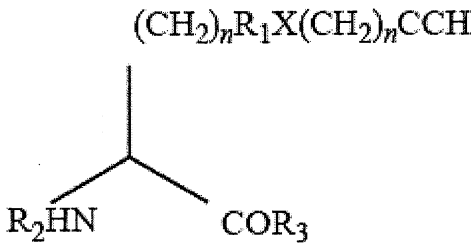
Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm aminooxy. Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm hydrazit. Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm hydrazin. Theo một số phương án, gốc axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm semicarbazit.

Theo một số phương án, gốc axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm azit. Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên có công thức:



trong đó n là 0-10; R_1 là alkyl, aryl, alkyl được thế, aryl được thế hoặc không có mặt; X là O, N, S hoặc không có mặt; m là 0-10; R_2 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải biến đầu cuối amino, và R_3 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải biến đầu cuối carboxy.

Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên chứa nhóm alkyn. Theo một số phương án, axit amin được mã hóa không tự nhiên có công thức:



trong đó n là 0-10; R_1 là alkyl, aryl, alkyl được thế, hoặc aryl được thế; X là O, N, S hoặc không có mặt; m là 0-10, R_2 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải biến đầu cuối amino, và R_3 là H, axit amin, polypeptit, hoặc nhóm cải biến đầu cuối carboxy.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hyđro trên phân tử hoặc nhóm được thay thế bằng nhóm hoặc nguyên tử, mà được gọi là nhóm thế. Các nhóm thế điển hình bao gồm: halogen, C_{1-8}alkyl, hydroxyl, C_{1-8}alkoxy, $-NR^xR^x$, nitro, xyano, halo hoặc perhaloC_{1-8}alkyl, C_{2-8}alkenyl, C_{2-8}alkynyl, $-SR^x$, $-S(=O)_2R^x$, $-C(=O)OR^x$, $-C(=O)R^x$, trong đó mỗi R^x độc lập là nguyên tử hyđro hoặc C_1-C_8 alkyl. Chú ý rằng khi nhóm thế này là $-NR^xR^x$, thì nhóm R^x có thể được liên kết với nguyên tử nitơ để tạo thành vòng.

Thuật ngữ "alkyl" có nghĩa là hyđrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh. Ví dụ điển hình về các nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, pentyl và hexyl. Các nhóm alkyl điển hình là các nhóm alkyl có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, các nhóm này thường được đại diện là C_{1-8}alkyl.

Thuật ngữ "alkoxy" có nghĩa là nhóm alkyl được liên kết với nguyên tử oxy. Ví dụ điển hình về các nhóm alkoxy bao gồm methoxy, ethoxy, tert-butoxy, propoxy và isobutoxy. Các nhóm alkoxy phổ biến là C_{1-8}alkoxy.

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" có nghĩa là clo, flo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "alkenyl" có nghĩa là hyđrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ điển hình về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, allyl, butenyl và 4-metylbutenyl. Các nhóm alkenyl phổ biến là C_{2-8}alkenyl.

Thuật ngữ "alkynyl" có nghĩa là hyđrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ điển hình về các nhóm alkynyl bao gồm etynyl, propynyl (propargyl) và butynyl. Các nhóm alkynyl phổ biến là C_{2-8} alkynyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" có nghĩa là hyđrocacbon không thơm, mạch vòng. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Nhóm xycloalkyl có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl chứa các liên kết đôi bao gồm xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl và xyclobutadienyl. Các xycloalkyl phổ biến là các nhóm C_{3-8} xycloalkyl.

Thuật ngữ "perfloalkyl" có nghĩa là nhóm alkyl, trong đó toàn bộ các nguyên tử hyđro đều được thay thế bằng nguyên tử flo. Các nhóm perfloalkyl phổ biến là C_{1-8}perfloalkyl. Ví dụ về nhóm perfloalkyl phổ biến là $-CF_3$.

Thuật ngữ "axyl" có nghĩa là nhóm thu được từ axit hữu cơ bằng cách loại bỏ nhóm hydroxy (-OH). Ví dụ, nhóm axyl $CH_3C(=O)$- được tạo ra bằng cách loại bỏ nhóm hydroxy từ $CH_3C(=O)OH$.

Thuật ngữ "aryl" có nghĩa là hyđrocacbon thơm, mạch vòng. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm phenyl và naphtyl. Các nhóm aryl phổ biến là các vòng có từ 6 đến 13 cạnh.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" như được sử dụng ở đây có nghĩa là nguyên tử oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh.

Thuật ngữ "heteroaryl" có nghĩa là hyđrocacbon thơm, mạch vòng trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm aryl được thay thế bằng nguyên tử khác loại. Nếu nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyridyl, pyrimidinyl, imidazolyl, thienyl, furyl, pyrazinyl, pyrrolyl, indolyl, triazolyl, pyridazinyl, indazolyl, purinyl, quinolizinyl, isoquinolyl, quinolyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, isothiazolyl và benzo[b]thienyl. Các nhóm heteroaryl phổ biến là các vòng có từ 5 đến 13 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các nhóm heteroaryl mà là các vòng có 5 và 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại là đặc biệt phổ biến.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" có nghĩa là nhóm xycloalkyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon được thay thế bằng nguyên tử khác loại. Nếu nhóm heteroxycloalkyl này chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại, các nguyên tử khác loại này có thể là giống hoặc khác nhau. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm tetrahydrofuryl, morpholinyl, piperazinyl, piperidinyl và pyrrolidinyl. Nhóm heteroxycloalkyl cũng có thể có một hoặc nhixều liên kết đôi, nhưng không thơm. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl chứa các liên kết đôi bao gồm dihydrofuran. Các nhóm heteroxycloalkyl phổ biến là các vòng có từ 3 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại. Các nhóm heteroxycloalkyl mà là các vòng có 5 và 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại là đặc biệt phổ biến.

Cũng chú ý là các nhóm có nhân vòng, nghĩa là, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, có thể chứa nhiều hơn một vòng. Ví dụ, nhóm naphtyl là hệ nhân 2 vòng dung hợp. Sáng chế cũng dự định là bao gồm các nhóm vòng có các nguyên tử cầu nối, hoặc các nhóm vòng có hướng xoắn.

Các ví dụ điển hình về vòng thơm 5 đến 6 cạnh, tùy ý có một hoặc hai nguyên tử khác loại, là phenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridiazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl.

Các ví dụ điển hình về các vòng có từ 5 đến 8 cạnh bão hòa một phần, bão hòa hoàn toàn hoặc hoàn toàn không bão hòa, tùy ý có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, là xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và phenyl. Các vòng 5 cạnh được lấy làm ví dụ khác là furyl, thienyl, pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadizaolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-trizaolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl, và 1,3-oxathiolyl.

Các vòng 6 cạnh được lấy làm ví dụ khác là 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morpholinyl, 1,4-dithianyl, thiomorpholinyl, pyndazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxazinyl, 2H-1,3-oxazinyl, 6H-1,3-oxazinyl, 6H-1,2-oxazinyl, 1,4-oxazinyl, 2H-1,2-oxazinyl, 4H-1,4-oxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,4-oxazonyl, o-isoxazinyl, p-isoxazinyl, 1,2,5-oxathiazinyl, 1,2,6-(3 oxathiazinyl, và 1,4,2-oxadiazinyl.

Các vòng 7 cạnh được lấy làm ví dụ khác là azepinyl, oxepinyl, thiepinyl và 1,2,4-triazepinyl.

Các vòng 8 cạnh được lấy làm ví dụ khác là xyclooctyl, xyclooctenyl và xyclooctadienyl.

Các vòng hai vòng được lấy làm ví dụ chứa hai vòng 5 và/hoặc 6 cạnh bão hòa một phần, bão hòa hoàn toàn hoặc hoàn toàn không bão hòa được dung hợp, tùy ý có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, là indolizinyl, indolyl, isoindolyl, indolinyl, xyclopenta(b)pyridinyl, pyrano(3,4-b)pyrrolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzo(b)thienyl, benzo(c)thienyl, 1H-indazolyl, indoxazinyl, benzoxazolyl, anthranilyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 1,8-naphthyridinyl, pteridinyl, indenyl, isoindenyl, naphtyl, tetralinyl, decalinyl, 2H-1-benzopyranyl, pyrido(3,4-b)pyridinyl,

pyrido(3,2-b)pyridinyl, pyrido(4,3-b)-pyridinyl, 2H-1,3-benzoxazinyl, 2H-1,4-benzoxazinyl, 1H-2,3-benzoxazinyl, 4H-3,1-benzoxazinyl, 2H-1,2-benzoxazinyl và 4H-1,4-benzoxazinyl.

Nhóm nhân vòng có thể được liên kết với một nhóm khác theo nhiều hơn một cách. Nếu không chỉ ra cách sắp xếp liên kết cụ thể, thì toàn bộ các cách sắp xếp có thể đều được dự kiến. Ví dụ, thuật ngữ "pyridyl" bao gồm 2-, 3-, hoặc 4-pyridyl, và thuật ngữ "thienyl" bao gồm 2-, hoặc 3-thienyl.

Thuật ngữ "phân tử axit nucleic được phân lập" dùng để chỉ polyme chuỗi đơn hoặc kép của các bazơ deoxyribonucleotit hoặc ribonucleotit đọc từ đầu 5' đến 3' (*ví dụ,* trình tự axit nucleic GDF15 được đề xuất ở đây), hoặc chất tương tự của nó, mà được tách ra từ ít nhất là khoảng 50% polypeptit, peptit, lipit, hyđratcacbon, polynucleotit hoặc các nguyên liệu khác mà axit nucleic này được tìm thấy trong tự nhiên cùng với nó khi axit nucleic toàn phần được phân lập từ các tế bào nguồn. Tốt hơn, nếu phân tử axit nucleic đã phân lập gần như không chứa các phân tử axit nucleic tạp nhiễm bất kỳ khác hoặc các phân tử khác được tìm thấy trong môi trường tự nhiên của axit nucleic này mà sẽ gây cản trở việc sử dụng nó trong quá trình sản sinh polypeptit hoặc ứng dụng điều trị, chẩn đoán, phòng bệnh hoặc nghiên cứu của nó.

Thuật ngữ "polypeptit được phân lập" dùng để chỉ polypeptit (ví dụ, polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến được đề xuất ở đây) được tách ra từ ít nhất là khoảng 50% polypeptit, peptit, lipit, hyđratcacbon, polynucleotit, hoặc các nguyên liệu khác mà polypeptit này được tìm thấy trong tự nhiên cùng với nó khi được phân lập từ tế bào nguồn. Tốt hơn, nếu polypeptit được phân lập gần như không chứa các polypeptit tạp nhiễm bất kỳ khác hoặc các chất tạp nhiễm khác được tìm thấy trong môi trường tự nhiên của nó mà gây cản trở ứng dụng điều trị, chẩn đoán, phòng bệnh hoặc nghiên cứu của nó.

Thuật ngữ "mã hóa" dùng để chỉ trình tự polynucleotit mã hóa một hoặc nhiều axit amin. Thuật ngữ này không đòi hỏi codon khởi đầu hoặc kết thúc. Trình tự axit amin có thể được mã hóa trong bất kỳ một trong số các khung đọc mở khác nhau được cung cấp bởi một trình tự polynucleotit.

Các thuật ngữ "tương đồng" và tỉ lệ phần trăm "tương đồng", trong ngữ cảnh của hai hoặc nhiều axit nucleic hoặc các trình tự polpolypeptit, dùng để chỉ hai hoặc nhiều trình tự hoặc trình tự con giống nhau. "Tỉ lệ phần trăm tương đồng" có nghĩa là tỉ lệ

phần trăm các gốc giống nhau giữa các axit amin hoặc các nucleotit trong các phân tử được so sánh và được tính toán dựa vào kích thước của phân tử nhỏ nhất trong số các phân tử đang được so sánh. Với các phép tính này, khoảng trống trong các trình tự được sắp xếp thẳng hàng (nếu có) có thể được xử lý bằng mô hình toán học cụ thể hoặc chương trình máy tính (nghĩa là, "thuật toán"). Các phương pháp có thể được sử dụng để tính toán sự tương đồng của các axit nucleic hoặc polypeptit được sắp xếp thẳng hàng bao gồm các phương pháp được mô tả trong *Computational Molecular Biology*, (Lesk, A. M., ed.), (1988) New York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, New York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, (Griffin, A. M., và Griffin, H. G., eds.), 1994, New Jersey: Humana Press; von Heinje, G., (1987) Sequence Analysis in Molecular Biology, New York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. và Devereux, J., eds.), 1991, New York: M. Stockton Press; và Carillo *và đồng tác giả*, (1988) *SIAM J. Applied Math.* 48:1073.

Khi tính toán tỉ lệ phần trăm tương đồng, các trình tự đang được so sánh được sắp xếp thẳng hàng theo cách tạo ra sự bắt cặp lớn nhất giữa các trình tự này. Chương trình máy tính được sử dụng để xác định tỉ lệ phần trăm tương đồng là gói chương trình GCG, bao gồm GAP (Devereux *và đồng tác giả*, (1984) *Nucl. Acid Res.* 12:387; Genetics Computer Group, Trường đại học Wisconsin, Madison, WI). Thuật toán máy tính GAP được sử dụng để bắt cặp hai polypeptit hoặc polynucleotit cần được xác định tỉ lệ phần trăm tương đồng trình tự. Các trình tự được sắp xếp thẳng hàng để bắt cặp tối ưu axit amin hoặc nucleotit tương ứng của chúng ("quãng bắt cặp", như được xác định bằng thuật toán này). Điểm phạt mở khoảng trống (được tính bằng 3x đường chéo trung bình, trong đó "đường chéo trung bình" là giá trị trung bình của đường chéo của ma trận so sánh đang được sử dụng; "đường chéo" là điểm hoặc số được gán cho mỗi bắt cặp axit amin hoàn hảo bởi ma trận so sánh cụ thể) và điểm phạt kéo dài khoảng trống (thường bằng 1/10 điểm phạt mở khoảng trống), cũng như ma trận so sánh như PAM 250 hoặc BLOSUM 62 được sử dụng kết hợp với thuật toán này. Theo một số phương án, ma trận so sánh chuẩn (*xem*, Dayhoff *và đồng tác giả*, (1978) *Atlas of Protein Sequence và Structure* 5:345-352 cho ma trận so sánh PAM 250; Henikoff *và đồng tác giả*, (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:10915-10919 cho ma trận so sánh BLOSUM 62) cũng được sử dụng bởi thuật toán này.

Các tham số được đề nghị để xác định tỉ lệ phần trăm tương đồng cho các trình tự polypeptit hoặc nucleotit bằng cách sử dụng chương trình GAP là như sau:

Thuật toán: Needleman *và đồng tác giả*, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443-13;

Ma trận so sánh: BLOSUM 62 từ Henikoff *và đồng tác giả*, 1992, *nêu trên*;

Điểm phạt khoảng trống: 12 (nhưng không tính điểm phạt cho các khoảng trống kết thúc)

Điểm phạt chiều dài khoảng trống: 4

Ngưỡng tương đồng: 0

Một số sơ đồ sắp xếp thẳng hàng để bắt cặp hai trình tự axit amin có thể tạo ra sự bắt cặp chỉ một vùng ngắn của hai trình tự này, và vùng nhỏ được bắt cặp này có thể có sự tương đồng trình tự rất cao mặc dù không có mối quan hệ họ hàng có ý nghĩa nào giữa hai trình tự có chiều dài đầy đủ này. Do đó, phương pháp bắt cặp trình tự được chọn (ví dụ, chương trình GAP) có thể được điều chỉnh, nếu muốn, để tạo ra sự bắt cặp trải dài ít nhất 50 axit amin liên tục trên polypeptit đích.

Thuật ngữ "polypeptit GDF15" có nghĩa là GDF15 tự nhiên hoặc "kiểu hoang" được biểu hiện ở động vật có vú, bao gồm không giới hạn, người, thỏ, khỉ (ví dụ, khỉ cynomolgous), chó, chuột, chuột nhắt hoặc lợn. Theo một khía cạnh, polypeptit GDF15 dùng để chỉ GDF15 có chiều dài đầy đủ bất kỳ, ví dụ, SEQ ID NO:4, chứa 308 gốc axit amin và được mã hóa bởi trình tự nucleotit SEQ ID NO:3; dạng bất kỳ bao gồm vùng hoạt động hoặc tiền vùng của polypeptit, *ví dụ,* SEQ ID NO:8, chứa 279 gốc axit amin và được mã hóa bằng trình tự nucleotit SEQ ID NO:7, và trong đó 29 gốc axit amin ở đầu cuối amino của GDF15 có chiều dài đầy đủ (*nghĩa là*, tạo thành peptit tín hiệu) đã được loại bỏ; và dạng bất kỳ của GDF15 chứa vùng hoạt động mà đã được loại bỏ tiền vùng và trình tự tín hiệu, ví dụ, SEQ ID NO:12, chứa 112 gốc axit amin và được mã hóa bằng trình tự nucleotit SEQ ID NO:11, trong đó trình tự tín hiệu và tiền vùng này đã được loại bỏ. Nhưng các polypeptit GDF15 có thể không cần phải chứa methionin đầu cuối amino, gốc này có thể được đưa vào bằng thao tác di truyền hoặc là kết quả của quá trình biểu hiện vi khuẩn.

Thuật ngữ "polypeptit GDF15 đột biến" dùng để chỉ polypeptit GDF15 (ví dụ, SEQ ID NO:4, 8 hoặc 12) đã được cải biến. Các cải biến này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin, bao gồm các đột biến thay thế bằng axit amin không tự nhiên, các chất tương tự axit amin không tự nhiên, và các chất giả

axit amin, đột biến bổ sung hoặc đột biến mất axit amin. Theo một khía cạnh, thuật ngữ "polypeptit GDF15 đột biến" dùng để chỉ polypeptit GDF15, trong đó ít nhất một gốc được tìm thấy trong tự nhiên ở vị trí đã cho của polypeptit GDF15 tự nhiên được loại bỏ hoặc được thay thế bằng gốc không được tìm thấy trong tự nhiên ở vị trí đó trong polypeptit GDF15 tự nhiên này. Trong một số trường hợp, có thể mong muốn thay thế một gốc được tìm thấy trong tự nhiên ở vị trí đã cho trong trình tự của polypeptit GDF15 tự nhiên bằng nhiều hơn một gốc không được tìm thấy trong tự nhiên ở vị trí này; vẫn trong các trường hợp khác, có thể mong muốn giữ lại trình tự polypeptit GDF15 tự nhiên và gắn xen một hoặc nhiều gốc vào vị trí đã cho trong protein này; vẫn trong các trường hợp khác, có thể mong muốn loại bỏ hoàn toàn một gốc đã cho; toàn bộ các cấu trúc này đều được bao gồm bởi thuật ngữ "polypeptit GDF15 đột biến".

Theo nhiều phương án khác nhau, polypeptit GDF15 đột biến chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất khoảng 85% với polypeptit GDF15 tự nhiên (ví dụ, SEQ ID NO:4, 8 hoặc 12). Theo các phương án khác, polypeptit GDF15 đột biến chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất khoảng 90%, hoặc tương đồng khoảng 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với trình tự axit amin của polypeptit GDF15 tự nhiên (ví dụ, SEQ ID NO:4, 8 hoặc 12). Các polypeptit GDF15 đột biến này, tốt hơn nếu, nhưng không cần thiết phải, có ít nhất một hoạt tính của polypeptit GDF15 tự nhiên, như khả năng làm giảm nồng độ glucoza, insulin, triglyxerit, hoặc cholesterol trong máu; khả năng làm giảm thể trọng; khả năng cải thiện sự dung nạp glucoza, dung nạp lipit, hoặc sự nhạy cảm với insulin; hoặc khả năng làm giảm sự thải trừ glucoza và protein trong nước tiểu.

Thuật ngữ "vùng GDF15" bao gồm các polypeptit GDF15 và polypeptit GDF15 đột biến và các trình tự như được xác định nêu trên.

Polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến tốt hơn, nếu có hoạt tính sinh học. Trong một số trường hợp, polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến được sử dụng để điều trị hoặc cải thiện rối loạn chuyển hóa ở đối tượng thuộc hoặc có nguồn gốc từ một loài khác với đối tượng này. Trong một số trường hợp, polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến được sử dụng để điều trị hoặc cải thiện rối loạn chuyển hóa ở đối tượng thuộc hoặc có nguồn gốc từ cùng một loài với đối tượng này.

Thuật ngữ "Fc nguyên thể" dùng để chỉ phân tử hoặc trình tự chứa trình tự của đoạn không liên kết kháng nguyên thu được từ việc tiêu hóa kháng thể nguyên vẹn, ở dạng monome hoặc multime. Tốt hơn, nếu nguồn globulin miễn dịch gốc của Fc nguyên

thể có nguồn gốc từ người và có thể là globulin miễn dịch bất kỳ trong số các globulin miễn dịch, mặc dù IgG1 và IgG2 được ưu tiên hơn. Các Fc nguyên thể được tạo thành từ các polypeptit monome mà có thể được liên kết thành các dạng đime hoặc multime bằng liên kết cộng hóa trị (nghĩa là, liên kết đisulfua) và liên kết không cộng hóa trị. Số lượng các liên kết đisulfua liên phân tử giữa các tiểu đơn vị monome của các phân tử Fc nguyên thể nằm trong khoảng từ 1 đến 4 tùy theo lớp (ví dụ, IgG, IgA, IgE) hoặc phân lớp (ví dụ, IgG1, IgG2, IgG3, IgA1, IgGA2). Một ví dụ về Fc nguyên thể là đime được liên kết đisulfua thu được từ việc tiêu hóa IgG bằng papain (xem Ellison và đồng tác giả (1982), Nucleic Acids Res. 10: 4071-9). Thuật ngữ "Fc nguyên thể" như được sử dụng ở đây là chung cho các dạng monome, đime và multime.

Thuật ngữ "biến thể Fc" dùng để chỉ phân tử hoặc trình tự được cải biến từ Fc nguyên thể. Các cải biến này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, một hoặc nhiều đột biến thế axit amin, bao gồm các đột biến thay thế bằng axit amin không có trong tự nhiên, các chất tương tự axit amin không có trong tự nhiên và các chất bắt chước axit amin, đột biến mất đoạn hoặc đột biến thêm đoạn. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" bao gồm phân tử hoặc trình tự được làm tương thích với người từ Fc nguyên thể không phải của người. Ngoài ra, Fc nguyên thể chứa các vị trí mà có thể bị loại bỏ vì chúng tạo ra các đặc điểm cấu trúc hoặc hoạt tính sinh học không được yêu cầu cho phân tử dung hợp theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "biến thể Fc" bao gồm phân tử hoặc trình tự thiếu một hoặc nhiều gốc hoặc vị trí trên Fc nguyên thể mà ảnh hưởng hoặc liên quan đến (1) sự tạo thành liên kết đisulfua, (2) sự không tương thích với tế bào chủ đã chọn (3) sự không đồng nhất đầu cuối N khi biểu hiện ở tế bào chủ đã chọn, (4) sự glycozyl hóa, (5) sự tương tác với bổ thể, (6) sự liên kết với thụ thể Fc khác với thụ thể điều trị, hoặc (7) tác dụng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC). Các biến thể Fc được mô tả chi tiết hơn sau đây. Trong nhiều phương án khác nhau, biến thể Fc chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất 85% với Fc nguyên thể. Theo các phương án khác, biến thể Fc chứa trình tự axit amin tương đồng ít nhất khoảng 90%, hoặc khoảng 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với Fc nguyên thể.

Thuật ngữ "vùng Fc" bao gồm các trình tự và phân tử Fc nguyên thể và biến thể Fc như được xác định ở trên. Như với các biến thể Fc và Fc nguyên thể, thuật ngữ "vùng Fc" bao gồm các phân tử ở dạng monome hoặc multime.

Thuật ngữ "multime" như được áp dụng cho vùng Fc hoặc các phân tử chứa vùng Fc dùng để chỉ các phân tử có hai hoặc nhiều chuỗi polypeptit được liên kết cộng hóa trị, không cộng hóa trị, hoặc bằng cả tương tác cộng hóa trị và không cộng hóa trị. Các phân tử IgG thường tạo ra các đime; IgM, pentame; IgD, đime; và IgA, monome, đime, trime, hoặc tetrame. Multime có thể được tạo ra bằng cách sử dụng trình tự và hoạt tính thu được của nguồn Ig tự nhiên của Fc hoặc bằng cách tạo dẫn xuất Fc nguyên thể này.

Thuật ngữ "đime" như được áp dụng cho vùng Fc hoặc các phân tử chứa vùng Fc dùng để chỉ các phân tử chứa hai chuỗi polypeptit được liên kết cộng hóa trị, không cộng hóa trị hoặc bằng cả tương tác cộng hóa trị và không cộng hóa trị.

Thuật ngữ "bản lề" hoặc "vùng bản lề" ở đây bao gồm các polypeptit linh động chứa các axit amin nằm giữa vùng cố định thứ nhất và thứ hai của một kháng thể. "Vùng bản lề" như được đề cập ở đây là vùng trình tự dài từ 6 đến 62 axit amin, chỉ có mặt ở IgA, IgD và IgG, bao gồm các gốc xystein nối hai chuỗi nặng.

"Đoạn nối polypeptit" dùng để chỉ polypeptit ngắn, thường dài từ 1 đến 30 gốc axit amin, liên kết cộng hóa trị với hai polypeptit, thường bằng liên kết peptit.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ polypeptit HSA bao gồm albumin huyết thanh người "kiểu hoang" tự nhiên. Thuật ngữ này cũng bao gồm nhiều đoạn và biến thể hoạt động sinh học, các protein dung hợp, và các dạng được cải biến của protein HSA kiểu hoang. Các đoạn hoặc các biến thể hoạt động sinh học, các protein dung hợp, và các dạng được cải biến này của protein HSA kiểu hoang có ít nhất một phần trình tự axit amin có sự tương đồng trình tự đáng kể với protein HSA kiểu hoang. Theo một số phương án, đoạn hoạt động sinh học hoặc các biến thể, các protein dung hợp, và các dạng được cải biến này của protein HSA kiểu hoang có trình tự axit amin tương đồng ít nhất 85% với HSA kiểu hoang. Theo các phương án khác, đoạn hoặc các biến thể hoạt động sinh học, các protein dung hợp, và các dạng được cải biến này của protein HSA kiểu hoang có trình tự axit amin tương đồng ít nhất khoảng 90%, hoặc khoảng 95, 96, 97, 98, hoặc 99% với HSA kiểu hoang.

II. Các phân tử dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến, và polynucleotit

Nhiều loại protein dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, các protein dung hợp này chứa Fc

nguyên thể. Theo một số phương án, các protein dung hợp này chứa vùng Fc đã được thao tác di truyền.

Theo một số phương án, các protein dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 (hoặc polypeptit GDF15 đột biến) liên hợp với chuỗi polypeptit khác bao gồm hoặc chứa vùng Fc để tạo ra heterođime. Theo một số phương án, hai heterođime này liên kết để tạo ra heterotetrame. Một số trong các cấu trúc polypeptit này (nghĩa là, protein dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 (hoặc polypeptit GDF15 đột biến) và multime chứa một hoặc nhiều protein dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 (hoặc polypeptit GDF15 đột biến)) được nghiên cứu theo kinh nghiệm, như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế được trình bày dưới đây.

Các kháng thể thuộc lớp globulin miễn dịch của các protein bao gồm IgG, IgA, IgE, IgM, và IgD. Lớp globulin miễn dịch phong phú nhất trong huyết thanh người là IgG (Deisenhofer J 1981 *Biochem* 20:2361-2370; Huber R 1984 *Behring Inst Mitt* 76:1-14; Roux KH 1999 *Int Arch Allergy Immunol* 120:85-99). Cấu trúc IgG này có 4 chuỗi, 2 chuỗi nhẹ và 2 chuỗi nặng; mỗi chuỗi nhẹ có hai vùng và mỗi chuỗi nặng có 4 vùng. Vị trí liên kết kháng nguyên nằm trong vùng Fab (Fragment antigen binding: đoạn liên kết kháng nguyên) chứa vùng chuỗi nhẹ biến đổi (variable light: VL) và chuỗi nặng biến đổi (variable heavy: VH) cũng như vùng chuỗi nhẹ cố định (constant light: LC) và chuỗi nặng cố định (constant heavy: CH1). Vùng CH2 và CH3 của chuỗi nặng được gọi là Fc (Fragment crystallizable: đoạn kết tinh được). Phân tử IgG có thể được xem là heterotetrame có hai chuỗi nặng được nối với nhau bằng các liên kết đisulfua (-S-S-) ở vùng bản lề và hai chuỗi nhẹ. Số lượng các liên kết đisulfua bản lề thay đổi giữa các phân lớp globulin miễn dịch (Papadea C 1989 *Crit Rev Clin Lab Sci* 27:27-58). Vị trí liên kết FcRn nằm trong vùng Fc của kháng thể này (Martin WL 2001 *Mol Cell* 7:867-877), và do đó đặc điểm thời gian bán rã trong huyết thanh kéo dài của kháng thể vẫn được duy trì trong đoạn Fc này. Một mình vùng Fc có thể được xem là homođime của các chuỗi nặng chứa các vùng CH2 và CH3.

Theo một số phương án được ưu tiên hơn, các protein dung hợp được mô tả ở đây chứa vùng IgG Fc, thu được từ vùng IgG Fc kiểu hoang của người. IgG Fc "kiểu hoang" của người có nghĩa là trình tự axit amin xuất hiện tự nhiên trong quần thể người. Tất nhiên, do các trình tự Fc có thể thay đổi nhỏ giữa các cá thể, nên một hoặc nhiều biến đổi có thể được tạo ra cho trình tự kiểu hoang và vẫn thuộc phạm vi của sáng chế.

Ví dụ, vùng Fc có thể chứa thêm các biến đổi không liên quan đến sáng chế, như đột biến ở vị trí glycozyl hóa hoặc bao gồm axit amin không có trong tự nhiên. Theo một số phương án, polypeptit chứa vùng CH3 là phân tử IgG và chứa thêm vùng CH1 và CH2. Các trình tự IgG của người được lấy làm ví dụ chứa các vùng cố định của IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4. Vùng Fc cũng có thể nằm trong vùng cố định của chuỗi nặng IgA, IgD, IgE, và IgM.

Một số protein dung hợp Fc chứa polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF15 đột biến, và multime chứa các protein dung hợp Fc này bao gồm các phân tử được mô tả dưới đây.

II.A. Các cấu trúc DhMonoFc

Ký hiệu "vùng mono" hoặc "vùng monoFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng Fc đã được thao tác di truyền để làm giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành các homođime. Theo một phương án, vùng monoFc được tạo ra bằng cách đưa đột biến tyrosin thành threonin (Y349T) và hai đột biến lysin thành axit aspartic (K392D và K409D) vào Fc nguyên thể hoặc biến thể Fc.

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng monoFc. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Protein dung hợp được đề xuất chứa vùng MonoFc và vùng GDF15. Thông thường, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng MonoFc. Tuy nhiên, theo một số phương án, đầu cuối N của vùng MonoFc được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng GDF15.

Theo một số phương án, đime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Theo một số phương án, đime này là homođime. Theo các phương án khác, đime này là heterođime.

Ký hiệu "vùng DhMono" hoặc "vùng DhMonoFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề mà đã được thao tác di truyền để làm giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành các homođime. Theo một phương án, vùng DhMonoFc được tạo ra bằng cách đưa đột biến tyrosin thành threonin (Y349T) và

hai đột biến lysin thành axit aspartic (K392D và K409D) vào Fc nguyên thể hoặc biến thể Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề.

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng DhMonoFc. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Protein dung hợp được đề xuất chứa vùng DhMonoFc và vùng GDF15. Thông thường, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng DhMonoFc. Tuy nhiên, theo một số phương án, đầu cuối N của vùng DhMonoFc được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng GDF15.

Theo một số phương án, đime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Theo một số phương án, đime này là homođime. Theo các phương án khác, đime này là heterođime.

II.A.1 DhMonoFc-GDF15

Ký hiệu "MonoFc-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15, đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng MonoFc.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng MonoFc (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:22),

và

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI(SEQ ID NO:46),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc
agtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgc
cgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattg
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccag

ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctcc
agacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:45).

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:46.

II.A.2 DhMonoFc-$(G_4S)_4$-GDF15

Ký hiệu "DhMonoFc-$(G_4S)_4$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhMonoFc qua đoạn nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:18 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhMonoFc.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhMonoFc (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:22,

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn nối cho mỗi monome) chứa trình tự:

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:18)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhMonoFc.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG<u>GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS</u>ARNGDHCPLGPGRC
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS

LHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:24),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

cacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccc
aaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggt
ggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacg
gcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaac
agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggct
gaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccc
ccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag
gtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcag
cctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagt
gggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtg
ctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaa
gagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagg
ctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgga
ggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatctggaggcgg
tggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgct
gccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgat
tgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtg
cccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcc
tgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgcc
agctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgct
ccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:23).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:24.

II.A.3 DhMonoFc-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D)

Ký hiệu "DhMonoFc-$(G_4S)_4$-GDF15(H6D)" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhMonoFc qua đoạn

nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:18 mà nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhMonoFc. Biến thể GDF15(H6D) là biến thể GDF15 tự nhiên của người.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhMonoFc (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:22,

(b) hai polypeptit GDF15(H6D) (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự:

ARNGDDCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQT
YDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:25),

và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:18, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhMonoFc.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDDCPLGPGRC
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID
NO:27),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatctggaggcg
gtggaagcgcgcgcaacggagacgactgtccgctcgggcccgggcgttgc
tgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccga
ttgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgt
gcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagc
ctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgc
cagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:26).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:27.

II.B. HemiFc

Ký hiệu "vùng Hemi" hoặc "vùng HemiFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ chuỗi polypeptit chứa vùng Fc thứ nhất được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với vùng Fc thứ hai. Theo một phương án, vùng Fc thứ nhất và vùng Fc thứ hai có cùng một trình tự. Theo một phương án khác, vùng Fc thứ nhất và vùng Fc thứ hai có các trình tự khác nhau. Thông thường, vùng Fc thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị bằng liên kết đisulfua giữa các vùng bản lề tương ứng của chúng.

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng Fc thứ nhất, vùng Fc thứ hai, hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Protein dung hợp được đề xuất chứa vùng HemiFc và vùng GDF15. Thông thường, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng HemiFc. Tuy nhiên, theo một số phương án, đầu cuối N của vùng HemiFc được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng GDF15.

Theo một số phương án, đime được đề xuất chứa hai protein dung hợp này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Theo một số phương án, đime này là homođime. Theo các phương án khác, đime này là heterođime. *Xem* Fig. 3 mô tả bằng hình vẽ phương án về homođime là hai protein dung hợp GGG-Fc-$(G_4S)_4$-Fc-S$(G_4S)_4$-GDF15.

GGGFc-$(G_4S)_4$-Fc-S$(G_4S)_4$-GDF15

Ký hiệu "GGGFc-$(G_4S)_4$-Fc-S$(G_4S)_4$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng HemiFc bằng đoạn nối polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:30, mà nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng HemiFc. Vùng HemiFc chứa vùng Fc thứ nhất được liên kết với vùng Fc thứ hai qua đoạn nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:18, mà nối đầu cuối N của vùng Fc thứ nhất với đầu cuối C của vùng Fc thứ hai (có 3 gốc glyxin được thêm vào đầu cuối N của nó).

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng Fc thứ hai (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự (một phần của vùng bản lề nằm trong ngoặc đơn):

GGG(ERKSSVECPPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS

LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:28),

(b) hai vùng Fc thứ nhất (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự (một phần của vùng bản lề nằm trong ngoặc đơn):

(ERKSSVECPPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGK
EYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:29).

(c) hai đoạn nối polypeptit thứ hai (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:18 liên kết đầu cuối N của vùng Fc thứ nhất với đầu cuối C của vùng Fc thứ hai,

(d) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(e) hai đoạn nối polypeptit thứ nhất (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

SGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:30)

liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng Fc thứ nhất.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (một phần của vùng bản lề nằm trong ngoặc đơn; các trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

GGG(ERKSSVECPPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GS(ERKSSVECPPCP)APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD
VSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLN
GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKS

RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSGGG
GSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGAC
PSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSL
QTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:32),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggaggtggagagcgcaaatcttctgtcgagtgcccaccgtgcccagcacc
acctgtggcaggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccccgaggtccagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaaaccacgggaggagcagttcaacagcacgt
tccgtgtggtcagcgtcctcaccgttgtgcaccaggactggctgaacggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcctcccagccccatcga
gaaaaccatctccaaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacacctcccatgctggact
ccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggaggtggcg
gtagcggtggcggaggttcaggtggcggcggaagcggtggaggaggttca
gagcggaaatccagcgttgaatgtcctccgtgccctgctccacccgtcgc
ggggcctagtgtcttccttttccctccaaaaccaaaggatacactgatga
tcagccggacccccgaggttacgtgcgtcgtcgtcgatgtctcccacgag
gatccagaggtccaattcaactggtacgtggacggggtcgaggtgcataa
tgcaaagacaaagccacgggaagagcagtttaactctactttccgcgtgg
tttctgtgctgaccgtggtgcaccaagattggctcaacggcaaggagtac
aagtgcaaggtaagcaataaggggctccctgcccccattgagaagactat
ctccaagacaaagggacagccacgcgagccacaagtctatacactccccc
cttcccgcgaagaaatgaccaagaatcaggttagcctgacatgcttggtt
aagggtttctacccctctgacatagccgtggagtgggagagcaatggaca
accagagaacaactacaagaccaccccacccatgctggatagcgacggtt

cattctttctgtatagtaagcttaccgtggacaagtcccggtggcaacaa
ggaaatgtcttttcatgctctgtgatgcacgaggccttgcataatcacta
tactcagaagagcttgagcctcagccccggatctggaggtggcggatccg
ggggcggtggaagcggaggtggtggatcgggaggcggtggaagcgcgcgc
aacggcgaccactgtccgctcgggcccggacgttgctgccgtctgcacac
ggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgc
cacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttc
cgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaa
gcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatccca
tggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgat
gacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:31).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:32.

II.C. DhHemiFc

Ký hiệu "vùng DhHemi" hoặc "vùng DhHemiFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ chuỗi polypeptit chứa vùng Fc thứ nhất đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề (vùng "DhFc") được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với vùng DhFc thứ hai. Trong các phương án cụ thể, 12 axit amin đầu cuối N trong vùng bản lề được loại bỏ, ví dụ, ERKSSVECPPCP (SEQ ID NO:15). Theo một phương án, vùng DhFc thứ nhất và vùng DhFc thứ hai có cùng một trình tự. Theo một phương án khác, vùng DhFc thứ nhất và vùng DhFc thứ hai có các trình tự khác nhau.

Protein dung hợp được đề xuất chứa vùng DhHemiFc và vùng GDF15. Thông thường, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng DhHemiFc. Tuy nhiên, theo một số phương án, đầu cuối N của vùng DhHemiFc được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng GDF15.

Theo một số phương án, đime được đề xuất chứa hai protein dung hợp này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Theo một số phương án đime này là homođime. Theo các phương án khác, đime này là heterođime.

GGGDhFc-$(G_4S)_5$-DhFc-S$(G_4S)_4$-GDF15

Ký hiệu "GGGDhFc-$(G_4S)_5$-DhFc-S$(G_4S)_4$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhHemiFc bằng đoạn nối polypeptit thứ nhất chứa trình tự SEQ ID NO:30, mà nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng HemiFc. Vùng HemiFc này chứa vùng DhFc thứ nhất được liên kết với vùng DhFc thứ hai bằng đoạn nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:34, mà nối đầu cuối N của vùng DhFc thứ nhất với đầu cuối C của vùng DhFc thứ hai (có 3 gốc glyxin được thêm vào đầu cuối N của nó).

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhFc thứ hai (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự:

GGGAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:33),

(b) hai vùng DhFc thứ nhất (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự:

APPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:35),

(c) hai đoạn nối polypeptit thứ hai (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:34)

liên kết đầu cuối N của vùng DhFc thứ nhất với đầu cuối C của vùng DhFc thứ hai,

(d) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(e) hai đoạn nối polypeptit thứ nhất (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:30 liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhFc thứ nhất.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (các trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

GGGAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGL
PAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM
HEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPPVAGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISK
TKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVR
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:37),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggcggtggagctccgccggtggctggaccctcagtgttcctctttccacc
gaagccgaaggacacccttatgattagccggaccccagaggtcacttgcg
tcgtcgtggacgtgtcccatgaggatcccgaagtgcagtttaactggtat
gtggacggagtggaggtccataacgccaagaccaagccaagggaagaaca
gttcaatagcaccttccgggtggtgtccgtgctcaccgtggtgcatcaag
actggctgaatggcaaagagtacaaatgtaaggtgtcaaacaaggggctc
ccagcccctattgaaaagaccatctcaaagactaagggacagccacgcga
acctcaagtgtataccctcccgccttcacgcgaagaaatgactaagaatc
aggtcagccttacttgtctggtcaagggcttctacccgagcgacattgca
gtcgaatgggagagcaatggtcagccagagaataactacaagaccactcc
tcccatgcttgatagcgatggaagcttttttcctttacagcaagcttactg

tggataagtctcgctggcaacagggaaatgtgttcagctgttcagtgatg
catgaagcactccacaatcattacacccagaagtcactcagcctctcacc
cggaggaggaggcggttctggtggaggagggtctggaggtggagggagcg
gcggaggcgggtctggcggtggtgggtctgagaggaagtcatcagtggaa
tgcccaccatgccctgctcctcccgtggccggtccgagcgtgtttctctt
cccacctaagcccaaggacactctgatgatctcacggactccggaagtga
cttgtgtggtggtggacgtgtctcatgaggaccctgaagtgcagttcaac
tggtacgtggacggcgtggaggtgcacaatgctaagaccaagcctagaga
ggaacagttcaattccacctttcgcgtggtgagcgtcctgaccgtcgtgc
accaggactggcttaacggaaaggaatacaagtgcaaggtgtccaacaaa
ggccttccagctcccattgagaaaaccatctctaaaactaagggtcaacc
aagggaaccccaagtctacaccctccctccgtctagagaagagatgacca
aaaaccaggtgtccctgacctgtctggtgaagggattttacccctcagac
atcgccgtggagtgggaaagcaacggacagcccgaaaacaactataagac
tacccctcctatgctggactcagacggatctttcttcctctatagcaagc
tcactgtggacaaatccagatggcaacaagggaatgtgttctcatgcagc
gtgatgcacgaggctcttcacaaccactatacccagaagagcctgtctct
ttcacctggttccggaggtggtgggagcggaggggtggatcaggtggtg
gagggtccggaggcggaggatccgcacggaatggcgaccactgtccactg
ggacccggaagatgttgtcgcctccacaccgtgagggcctctctggagga
ccttggctgggccgactgggtcctgtcacctcgggaggtccaagtcacca
tgtgtatcggagcctgccccagccaattcagagcagcaaatatgcacgca
cagattaagaccagcctgcatcggcttaaacctgatactgtgccggctcc
ttgttgcgtgccagcatcttacaacccgatggtgctgatccagaaaaccg
ataccggtgtctccctccagacttacgacgacctccttgcaaaggactgc
cattgcatc (SEQ ID NO:36).

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome chứa trình tự SEQ ID NO:37.

II.D. Núm/lỗ

Ký hiệu "vùng núm" hoặc "vùng knobFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng Fc chứa đột biến "núm". Ký hiệu "vùng lỗ" hoặc "vùng holeFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ Fc nguyên thể hoặc biến thể Fc chứa đột biến "lỗ".

"Núm" có thể được tạo ra bằng cách thay thế các chuỗi bên axit amin nhỏ bằng các chuỗi lớn hơn và "lỗ" có thể được tạo ra bằng cách thay thế các chuỗi bên axit amin lớn bằng các chuỗi nhỏ hơn. Xem, ví dụ, Ridgway JBB 1996, *Protein Eng.* 9:617-621; Merchant AM 1998, *Nature Biotech.* 16:677-681.

Theo một phương án, vùng "knobFc" được tạo ra bằng cách đưa đột biến threonin thành tryptophan (T366W) vào trình tự của vùng Fc. Theo một phương án, vùng "holeFc" được tạo ra bằng cách đưa đột biến threonin thành serin (T366S), đột biến leuxin thành alanin (L368A) và đột biến tyrosin thành valin (Y407V) vào trình tự của vùng Fc.

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng knobFc, vùng holeFc, hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Theo một phương án, vùng "DhknobFc" được tạo ra bằng cách đưa đột biến threonin thành tryptophan (T366W) vào trình tự của vùng Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề. Theo một phương án, vùng "DhholeFc" được tạo ra bằng cách đưa đột biến threonin thành serin (T366S), đột biến leuxin thành alanin (L368A) và đột biến tyrosin thành valin (Y407V) vào trình tự của vùng Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề.

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong DhknobFc, DhholeFc, hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng holeFc trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng knobFc. Theo các phương án khác, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng knobFc, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng holeFc.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhholeFc, trực tiếp hoặc qua đoạn nối

polypeptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhknobFc. Theo các phương án khác, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhknobFc, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhholeFc.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa hai heterođime nêu trên trong đó các heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 của các chuỗi polypeptit thứ nhất tương ứng của chúng. *Xem* Fig. 1 mô tả bằng hình vẽ phương án về heterotetrame chứa hai heterođime, trong đó mỗi heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhknobFc qua đoạn nối polypeptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhholeFc.

DhknobFc-$(G_4S)_4$-GDF15:DhholeFc

Ký hiệu "DhknobFc-$(G_4S)_4$-GDF15:DhholeFc" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhknobFc bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:18 mà nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhknobFc và (ii) chuỗi polypeptit chứa vùng DhholeFc.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhknobFc-$(G_4S)_4$-GDF15:DhholeFc, trong đó các chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhknobFc (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:16),

(b) hai vùng DhholeFc (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:281),

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:18, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhknobFc bằng các liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRC
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:20),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgtggtgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatctggaggcg
gtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgc
tgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccga
ttgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgt
gcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagc
ctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgc
cagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgc
tccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:19).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:17),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtca
gcctgagctgcgcggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctcgtcagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (SEQ ID NO:21)

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, tetrame được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:20 và hai monome có trình tự SEQ ID NO:17.

II.E. Cặp tích điện (delHinge)

Ký hiệu "vùng CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng Fc chứa đột biến cặp tích điện "dương". Ký hiệu "vùng CpmFc(-)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng Fc chứa đột biến cặp tích điện "âm". Chú ý là việc sử dụng các thuật ngữ "dương" và "âm" là để dễ viện dẫn (nghĩa là, để mô tả bản chất của các đột biến cặp tích điện trong các vùng Fc) và không chỉ ra rằng toàn bộ trình tự hoặc cấu trúc nhất thiết phải có điện tích dương hoặc âm.

Theo một phương án, đột biến cặp tích điện "dương" được tạo ra bằng cách đưa đột biến axit glutamic thành lysin (E356K) và đột biến axit aspartic thành lysin (D399K) vào trình tự của vùng Fc. Theo một phương án, đột biến cặp tích điện "âm" được tạo ra bằng cách đưa hai đột biến lysin thành axit aspartic (K392D, K409D) vào trình tự của vùng Fc.

Khi được ủ cùng với nhau, các gốc aspartat liên hợp với các gốc lysin bằng lực tĩnh điện, tạo thuận lợi cho sự hình thành các heterođime giữa các vùng CpmFc(+) và vùng CpmFc(-), và làm giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành các homođime giữa các trình tự CpmFc(+)hoặc giữa các trình tự CpmFc(-).

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng CpmFc(+), vùng CpmFc(-), hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Theo một phương án, vùng "DhCpmFc(+)"được tạo ra bằng cách đưa đột biến axit glutamic thành lysin (E356K) và đột biến axit aspartic thành lysin (D399K) vào trình tự của vùng Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề. Theo một phương án, vùng "DhCpmFc(-)"được tạo ra bằng cách đưa hai đột biến lysin thành axit

aspartic (K392D, K409D) vào trình tự của vùng Fc đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề.

Khi được ủ với nhau, các gốc aspartat liên hợp với các gốc lysin bằng lực tĩnh điện, tạo thuận lợi cho việc hình thành các heterođime giữa các vùng DhCpmFc(+) và các vùng DhCpmFc(-), và làm giảm hoặc ngăn cản sự tạo thành các homođime giữa các trình tự DhCpmFc(+) hoặc giữa các trình tự DhCpmFc(-).

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong DhCpmFc(+), DhCpmFc(-), hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng CpmFc(+), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(-). Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng CpmFc(+), trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng CpmFc(+) được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo các phương án khác, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(+). Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng CpmFc(-), trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng CpmFc(-) được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(+), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(-). Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(+), trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng DhCpmFc(+) được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo các phương án khác, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+). Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-), trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng DhCpmFc(-) được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime như trên, trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của các heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. *Xem* Fig. 4 mô tả bằng hình vẽ phương án về tetrame chứa hai heterođime, trong đó mỗi heterođime này chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết bằng đoạn nối polypeptit với vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

II.E.1 DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)

Ký hiệu "DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(+) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:40 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(+) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(-).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:38),

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:282),

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GSGSATGGSGSVASSGSGSATHL (SEQ ID NO:40)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(+) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG<u>GSGSATGGSGSVASSGSGSATHL</u>ARNGDHCPLGP
GRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQI
KTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHC
I (SEQ ID NO:42),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgtcg
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcgaagaacagtacaa
tagcacctaccgcgtggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgagcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacttgtctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgctgtggaa

tgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcctttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtcacctggcgg
atccggttctgctactggtggttccggctccgtcgcaagctctggttcag
gcagtgcgactcatctggcacggaacggggaccattgtcccctgggacct
ggtcggtgctgccggcttcacaccgtcagagcctctctggaggaccttgg
atgggctgattgggtgctgagccctcgggaggtgcaagtcaccatgtgca
tcggggcctgccctagccagttccgcgcagccaacatgcacgctcagatc
aaaacctctcttcacagactgaagcccgacaccgtgccagcaccttgctg
tgtgccggcctcttataaccccatggtcctcattcagaaaaccgacaccg
gagtgtcacttcagacttacgatgacctcctggccaaggactgccactgc
ata (SEQ ID NO:41).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai và chứa trình tự axit amin

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcgccggaactgctgggcggcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgacctgcgtggtgg
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtataa
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaaagcgctgccggcg
ccgattgaaaaaaccattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtataccctgccgccgagccgcgaagaaatgaccaaaaaccaggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa

tgggaaagcaacggccagccggaaaacaactatgataccaccccgccggt
gctggatagcgatggcagttttttctgtatagcgatctgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcatgaa
gcgctgcataaccattatacccagaaaagcctgagcctgagcccgggcaa
a (SEQ ID NO:43).

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:42 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:39.

I.E.2 DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15, đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:283),

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:48),

và,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:50),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg

tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:49).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:47),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt
gctgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (SEQ ID NO:51).

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:50 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.3 DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa biến thể tự nhiên của GDF15 có đột biến asparagin thành axit aspartic (N3D) ("GDF15(N3D)"), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+). Đột biến N3D này có thể làm giảm sự tách nhóm amit bị gây ra bởi tính không đồng nhất.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:48, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

ARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQT
YDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:52).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:54),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:53).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:54 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.4 DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa biến thể của GDF15, trong đó 3 axit amin đầu tiên được loại bỏ ("GDF15(Ndel3"), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa

vùng DhCpmFc(+). Biến thể Ndel3 có thể làm giảm sự tách nhóm amit N3 và sự đồng phân hóa D3 tiếp theo bị gây ra bởi tính không đồng nhất.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:48, và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) có trình tự:

GDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFR
AANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDD
LLAKDCHCI (SEQ ID NO:55).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:57),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa

cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:56).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:57 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.5 DhCpmFc(-)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:58 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) có trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGG (SEQ ID NO:58)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) qua các liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:60),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgtt
gctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc
gtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgccc
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtc
gctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID
NO:59).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:60 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.6 DhCpmFc(-)-G_4S-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-G_4S-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:61 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-G_4S-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGS (SEQ ID NO:61)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) qua các liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCV
PASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:63),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag

gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgg
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcgg
cgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtg
cccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt
gtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatat
ga (SEQ ID NO:62).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:63 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.7 DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) qua đoạn nối polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:64 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:64),

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của trình tự DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:66),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt

gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO:65).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:66 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.8 DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:64 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:64, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:68),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO:67).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:68 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.9 DhCpmFc(-)-G_4P-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-(G_4P)-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:69 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-(G_4P)-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGP (SEQ ID NO:69),

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA

PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGPARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCV
PASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:71),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacccgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgg
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcgg
cgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtg
cccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt
gtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID
NO:70).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:71 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.10 DhCpmFc(-)-$(G_4P)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4P)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:72 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4P)_2$-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGPGGGGP(SEQ ID NO:72),

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGPGGGGPARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL

EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:74),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacctggaggcggtggaccagcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcatatga (SEQ ID NO:73).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:74 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.11 DhCpmFc(-)-G_4Q-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-G_4Q-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:75 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-G_4Q-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai chuỗi DhCpmFc(+) (một chuỗi cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai chuỗi DhCpmFc(-) (một chuỗi cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGQ (SEQ ID NO:75)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG<u>GGGGQ</u>ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGW
ADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCV
PASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:77),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcactgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacaggcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggc
gttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgg
gccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcgg
cgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaaga
cgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtg
cccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggt
gtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatat
ga (SEQ ID NO:76).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:77 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.12 DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:78 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15:DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGGGQGGGGQ (SEQ ID NO:78)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQGGGGQARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:80),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc

tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacaggcgcgcaacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcatatga (SEQ ID NO:79).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:80 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.13 DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:78 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:78, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQGGGGQARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:82),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca

agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacaggcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO:81).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:82 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

I.E.14 DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3) được liên kết với vùng DhCpmFc(-) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:78 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(Ndel3) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)-$(G_4Q)_2$-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:283,

(b) hai vùng DhCpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:48,

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:78, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(Ndel3) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG<u>GGGGQGGGGQ</u>GDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDL
GWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPC
CVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:84),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacagggagaccactgtccgctcgggc
ccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctg
ggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtg

catcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcaga
tcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgc
tgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacac
cggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccact
gcata (SEQ ID NO:83).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:47, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:51.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:84 và hai chuỗi polypeptit có trình tự SEQ ID NO:47.

II.F. Cặp tích điện (delHinge) kẹp xystein

Đột biến "kẹp xystein" có thể được đưa vào vùng Fc, như vùng CpmFc(+), vùng CpmFc(-), vùng DhCpmFc(+), hoặc vùng DhCpmFc(-). Đột biến "kẹp xystein" thường bao gồm việc đưa xystein vào vùng CH3 của vùng Fc ở vị trí đặc hiệu bằng cách gây đột biến, do đó khi được ủ với vùng Fc khác, cũng có xystein được đưa vào vùng CH3 ở vị trí đặc hiệu bằng cách gây đột biến, liên kết đisulfua (kẹp xystein) có thể được tạo ra giữa hai vùng Fc (*ví dụ,* giữa vùng CpmFc(+) có đột biến "kẹp xystein" và vùng CpmFc(-) có đột biến "kẹp xystein" hoặc giữa vùng DhCpmFc(+) có đột biến "kẹp xystein" và vùng DhCpmFc(-) có đột biến "kẹp xystein"). Vùng Fc này có thể chứa một hoặc nhiều đột biến kẹp xystein này.

Theo một phương án, kẹp xystein được tạo ra bằng cách đưa đột biến serin thành xystein (S354C) vào vùng Fc thứ nhất và đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) vào vùng Fc thứ hai.

Ký hiệu vùng "DhCpmFc(-)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (S354C). Ký hiệu vùng "DhCpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (S354C). Ký hiệu vùng "DhCpmFc(-)(Y349C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (Y349C). Ký hiệu vùng "DhCpmFc(+)(Y349C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (Y349C).

Ký hiệu vùng "CpmFc(-)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (S354C). Ký hiệu vùng "CpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (S354C). Ký hiệu vùng "CpmFc(-)(Y349C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (Y349C). Ký hiệu vùng "CpmFc(+)(Y349C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (Y349C).

Theo một phương án khác, kẹp xystein được tạo ra bằng cách đưa đột biến leuxin thành xystein (L351C) vào cả vùng Fc thứ nhất và thứ hai.

Ký hiệu vùng "DhCpmFc(-)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (L351C). Ký hiệu vùng "DhCpmFc(+)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (L351C).

Ký hiệu vùng "CpmFc(-)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(-) chứa đột biến serin thành xystein (L351C). Ký hiệu vùng "CpmFc(+)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ vùng CpmFc(+) chứa đột biến serin thành xystein (L351C).

Lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ trong vùng CpmFc(+), vùng CpmFc(-), hoặc cả hai. Điều này có thể là có lợi, ví dụ, khi peptit được dung hợp ở đầu cuối C để làm giảm sự phân giải protein dung hợp này.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng CpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein. Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng CpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng CpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng CpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein. Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng CpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các

phương án khác, đầu cuối N của vùng CpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein. Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, heterođime được đề xuất chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+) chứa đột biến kẹp xystein. Theo một số phương án, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit. Theo các phương án khác, đầu cuối N của vùng DhCpmFc(-) chứa đột biến kẹp xystein được liên kết với đầu cuối C của vùng GDF15, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime, trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của các heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. *Xem* Fig. 5 mô tả bằng hình vẽ phương án về tetrame chứa hai heterođime, trong đó mỗi heterođime này chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết bằng đoạn nối polypeptit với vùng DhCpmFc(+)(L351C) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(-)(L351C).

II.F.1 DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C)

Ký hiệu "DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(+)(S354C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(-)(Y349C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C354 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C349 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(+)(S354C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(Y349C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:85),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:284),

và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:88),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgtcg
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcgaagaacagtacaa
tagcacctaccgcgtggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacttgtctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcctttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtcacctggcgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:87).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai và chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:86),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (SEQ ID NO:89).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:88 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:86.

II.F.2 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15, đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:285),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:91),

và

(c) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:93),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac

ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:92).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:90),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgtcg
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcgaagaacagtacaa
tagcacctaccgcgtggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctccccgct

cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacttgtctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcctttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa
a (SEQ ID NO:94).

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:93 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.3 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của polypeptit thứ nhất và C354 của polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Đột biến N3D trong trình tự GDF15 có thể được đưa vào, ví dụ, để loại bỏ sự không đồng nhất bị gây ra bởi sự tách nhóm amit N.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:285,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:91, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:96),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat

cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:95).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:90, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:94.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:96 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.4 DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. Đột biến mất đoạn 3 axit amin đầu cuối N (Ndel3) trong trình tự GDF15 có thể được đưa vào, ví dụ, để loại bỏ sự không đồng nhất bị gây ra bởi sự tách nhóm amit của asparagin hoặc sự đồng phân hóa của axit aspartic.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:285,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:91, và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:98),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:97).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:90, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:94.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:98 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.5 DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:58 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:285,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:91,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:58, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:100),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
tggaggtggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgtt
gctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc
gtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgccc
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtc
gctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID
NO:99).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:90, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:94.

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, heterotetrame được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:100 và hai monome có trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.6 DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:64 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4S)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:285,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:91,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:64, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL

EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:102),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggatccggaggcggtggaagcgcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO:101).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:90, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:94.

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, heterotetrame được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:102 và hai monome có trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.7 DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:78 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(Y349C)-$(G_4Q)_2$-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:285,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:91,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:78, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(Y349C) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGQGGGGQARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:104),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggacagggaggcggtggacaggcgcgcgacggagaccactgtc
cgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctg
gaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagt
gaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgc
acgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgcca
gcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaa
gaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaag
actgccactgcata (SEQ ID NO:103).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:90, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:94.

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, heterotetrame được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:104 và hai monome có trình tự SEQ ID NO:90.

II.F.8. DhCpmFc(-)(L351C)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(L351C)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhCpmFc(-)(L351C) bằng đoạn nối chứa

trình tự SEQ ID NO:64 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(L351C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(L351C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C351 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C351 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(L351C)-$(G_4S)_2$-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:286),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:106),

(c) hai chuỗi polypeptit GDF15 (một chuỗi cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:64, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(L351C) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASL
EDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVP
APCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:108),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcgccggaactgctgggcggcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgacctgcgtggtgg
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtataa
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaaagcgctgccggcg
ccgattgaaaaaaccattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtatacctgcccgccgagccgcgaagaaatgaccaaaaaccaggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tgggaaagcaacggccagccggaaaacaactatgataccaccccgccggt
gctggatagcgatggcagcttttttctgtatagcgatctgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcatgaa
gcgctgcataaccattatacccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgg
cggcggcggcagcggcggcggcggcagcgcgcgcaacggcgatcattgcc
cgctgggcccgggccgctgctgccgcctgcataccgtgcgcgcgagcctg
gaagatctgggctgggcggattgggtgctgagcccgcgcgaagtgcaggt
gaccatgtgcattggcgcgtgcccgagccagtttcgcgcggcgaacatgc
atgcgcagattaaaaccagcctgcatcgcctgaaaccggataccgtgccg
gcgccgtgctgcgtgccggcgagctataacccgatggtgctgattcagaa
aaccgataccggcgtgagcctgcagacctatgatgatctgctggcgaaag
attgccattgcatt (SEQ ID NO:107).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:105),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaa
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgtcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (SEQ ID NO:109).

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, heterotetrame được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:108 và hai monome có trình tự SEQ ID NO:105.

II.G. HSA

Ký hiệu "HSA" hoặc "albumin huyết thanh người" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với polypeptit albumin huyết thanh người (human serum albumin: HSA). Theo một số phương án, protein dung hợp này chứa hai hoặc nhiều polypeptit HSA.

Thông thường, đầu cuối N của vùng GDF15 được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của polypeptit HSA. Tuy nhiên, theo một số phương

án, đầu cuối N của polypeptit HSA được liên kết, trực tiếp hoặc qua đoạn nối polypeptit, với đầu cuối C của vùng GDF15.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp nêu trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng. *Xem* Fig. 6 mô tả bằng hình vẽ phương án về homođime này. Ngoài ra, heterođime được đề xuất chứa một protein dung hợp nêu trên và polypeptit GDF15 hoặc polypeptit GDF đột biến, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa vùng GDF15 của protein dung hợp này và polypeptit GDF15 hoặc polypeptit đột biến này.

II.G.1 Heterođime HSA-$(G_4S)_4$-GDF15:GDF15

Ký hiệu "HSA-$(G_4S)_4$-GDF15:GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:18 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA, và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa polypeptit GDF15.

Thông thường, các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, heterođime này chứa:

(a) một polypeptit HSA (monome thứ nhất) chứa trình tự:

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL(SEQ ID NO:110),

và

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(c) một đoạn nối polypeptit (monome thứ nhất) chứa trình tự SEQ ID NO:18 liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, polypeptit thứ nhất này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL<u>GGGGSGGGGSGGGGS
GGGGS</u>ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCI
GACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTG
VSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:112),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag

accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggaggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatct
ggaggcggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgg
gcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggct
gggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatc

ggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaa
gacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcg
tgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggg
gtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcat
atga (SEQ ID NO:111).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:12, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:11.

Như được đề cập nêu trên, heterođime được đề xuất chứa chuỗi polypeptit thứ nhất có trình tự SEQ ID NO:112 và chuỗi polypeptit thứ hai có trình tự SEQ ID NO:12.

II.G.2 HSA-$(G_4S)_4$-GDF15

Ký hiệu "HSA-$(G_4S)_4$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:18 mà nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-$(G_4S)_4$-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15s (một cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12, và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:18 mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:112, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:111.

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:112.

II.G.3 HSA-GSPAPAPGS-GDF15

Ký hiệu "HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:113 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-(GSPAPAPGS)-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GSPAPAPGS (SEQ ID NO:113)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF-15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL<u>GSPAPAPGS</u>ARNGDH
CPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAAN

MHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLA
KDCHCI (SEQ ID NO:115),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac

gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccccagctccagctccaggaagcgcgcgcaacggagaccac
tgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtc
gctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgc
aagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaac
atgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggt
gccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattc
aaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagcc
aaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:114).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:115.

II.G.4 HSA-GS(PAPAP)$_2$GS- GDF15

Ký hiệu "HSA-GS(PAPAP)$_2$GS-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:116 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-GS(PAPAP)$_2$GS-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GSPAPAPPAPAPGS (SEQ ID NO:116)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF-15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSPAPAPPAPAPGSA
RNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQ
FRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTY
DDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:118),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat

ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccccagctccagctccacccgcacctgcccctggaagcgcg
cgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgca
cacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgt
cgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccag
ttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcct

gaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatc
ccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctat
gatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:117).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:118.

II.G.5 HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15

Ký hiệu "HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15 trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:119 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-GSAAQAAQQGS-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GSAAQAAQQGS (SEQ ID NO:119)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL

LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGSAAQAAQQGSARNG
DHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDL
LAKDCHCI (SEQ ID NO:121),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat

atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccgccgctcaggctgcacagcaaggaagcgcgcgcaacgga
gaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccg
cgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggg
aggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcg
gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccga
cacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgc
tcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttg
ttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:120).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:121.

II.G.6 HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15

Ký hiệu "HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:122 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GSAAQAAQQAAQAAQQGS (SEQ ID NO:122)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF-15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL<u>GSAAQAAQQAAQAAQ
QGS</u>ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS
LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:124),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga

aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggatccgccgctcaggctgcacagcaagcagcccaagcagctcag
cagggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttg
ctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccg
attgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcg
tgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgag
cctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccg
ccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcg
ctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:123).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:124.

II.G.7 HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15

Ký hiệu "HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:125 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG (SEQ ID NO:125)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF-15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGNAEAAAKEAAAKE
AAAKEAAAKAGGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPRE
VQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVL
IQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:127),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg

aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat
atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggaggcaacgccgaggctgccgctaaggaagccgctgccaaggag
gccgcagcaaaagaggctgcagctaaggccggaggagcgcgcaacggaga
ccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcg
cgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggag
gtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggc
aaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgaca
cggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctc

attcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgtt
agccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:126).

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:127.

II.G.8 HSA-$(G_4S)_6$-GDF15

Ký hiệu "HSA-$(G_4S)_6$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:128 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-$(G_4S)_6$-GDF15, được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự:

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:128)

mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF-15 với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL

LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGGSGGGGS
GGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLS
PREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNP
MVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:130),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgggagaaga
aaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatcttcagcagt
gtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactgaatttgca
aaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaatcacttca
taccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgtgaaacct
atggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagagaaatgaa
tgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgattggtgag
accagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaagagacat
ttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatccttacttttat
gccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgcttttacaga
atgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaagctcgatg
aacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagactcaagtgt
gccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatgggcagtagc
tcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtttccaagt
tagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatggagatctg
cttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatctgtgaaaa
tcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaacctctgt
tggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagatgcctgct
gacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatgtttgcaa
aaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttgtatgaat

atgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgagacttgcc
aagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcagatcctca
tgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtggaagagc
ctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagcttggagag
tacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaagtacccca
agtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctaggaaaagtgg
gcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctgtgcagaa
gactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatgagaaaac
gccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttggtgaaca
ggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgttcccaaa
gagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgcacactttc
tgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgagctcgtga
aacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttatggatgat
ttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataaggagacctg
ctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggccgccttag
gcttaggaggtggtggctctggaggcggtggaagcggaggcggtggatcc
ggaggcggtggaagcggaggtggtggatctggaggcggtggaagcgcgcg
caacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcaca
cggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcg
ccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagtt
ccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctga
agcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatccc
atggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatga
tgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:129).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:130.

II.G.9 HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15(N3D)

Ký hiệu "HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15(N3D)" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với polypeptit HSA bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:122 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của polypeptit HSA.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp HSA-GS(AAQAAQQ)$_2$GS-GDF15(N3D), được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai polypeptit HSA (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:110;

(b) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:52; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:122, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của polypeptit HSA bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFA
KTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNE
CFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFY
APELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKC
ASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL
LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPA
DLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLA
KTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGE
YKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAE
DYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK
EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDD
FAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL<u>GSAAQAAQQAAQAAQ
QGS</u>ARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGA
CPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVS
LQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:242),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gatgcacacaagagtgaggttgctcatcgatttaaagatttgg
gagaagaaaatttcaaagccttggtgttgattgcctttgctcagtatctt

cagcagtgtccatttgaagatcatgtaaaattagtgaatgaagtaactga
atttgcaaaaacatgtgttgctgatgagtcagctgaaaattgtgacaaat
cacttcataccctttttggagacaaattatgcacagttgcaactcttcgt
gaaacctatggtgaaatggctgactgctgtgcaaaacaagaacctgagag
aaatgaatgcttcttgcaacacaaagatgacaacccaaacctcccccgat
tggtgagaccagaggttgatgtgatgtgcactgcttttcatgacaatgaa
gagacatttttgaaaaaatacttatatgaaattgccagaagacatcctta
cttttatgccccggaactccttttctttgctaaaaggtataaagctgctt
ttacagaatgttgccaagctgctgataaagctgcctgcctgttgccaaag
ctcgatgaacttcgggatgaagggaaggcttcgtctgccaaacagagact
caagtgtgccagtctccaaaaatttggagaaagagctttcaaagcatggg
cagtagctcgcctgagccagagatttcccaaagctgagtttgcagaagtt
tccaagttagtgacagatcttaccaaagtccacacggaatgctgccatgg
agatctgcttgaatgtgctgatgacagggcggaccttgccaagtatatct
gtgaaaatcaagattcgatctccagtaaactgaaggaatgctgtgaaaaa
cctctgttggaaaaatcccactgcattgccgaagtggaaaatgatgagat
gcctgctgacttgccttcattagctgctgattttgttgaaagtaaggatg
tttgcaaaaactatgctgaggcaaaggatgtcttcctgggcatgtttttg
tatgaatatgcaagaaggcatcctgattactctgtcgtgctgctgctgag
acttgccaagacatatgaaaccactctagagaagtgctgtgccgctgcag
atcctcatgaatgctatgccaaagtgttcgatgaatttaaacctcttgtg
gaagagcctcagaatttaatcaaacaaaattgtgagcttttgagcagct
tggagagtacaaattccagaatgcgctattagttcgttacaccaagaaag
taccccaagtgtcaactccaactcttgtagaggtctcaagaaacctagga
aaagtgggcagcaaatgttgtaaacatcctgaagcaaaaagaatgccctg
tgcagaagactatctatccgtggtcctgaaccagttatgtgtgttgcatg
agaaaacgccagtaagtgacagagtcaccaaatgctgcacagaatccttg
gtgaacaggcgaccatgcttttcagctctggaagtcgatgaaacatacgt
tcccaaagagtttaatgctgaaacattcaccttccatgcagatatatgca
cactttctgagaaggagagacaaatcaagaaacaaactgcacttgttgag
ctcgtgaaacacaagcccaaggcaacaaaagagcaactgaaagctgttat
ggatgatttcgcagcttttgtagagaagtgctgcaaggctgacgataagg

agacctgctttgccgaggagggtaaaaaacttgttgcggccagtcaggcc
gccttaggcttaggatccgccgctcaggctgcacagcaagcagcccaagc
agctcagcagggaagcgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccg
ggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggc
tgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcat
cggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatca
agacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgc
gtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccgg
ggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgca
ta (SEQ ID NO:241).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp có trình tự SEQ ID NO:242.

II.H. Cấu trúc có các đột biến tạo ra ái lực cho sự liên kết FcγR

Đã phát hiện ra là một số multime cặp tích điện (delHinge) thể hiện khả năng liên kết thụ thể Fcγ (FcγR), đặc biệt là FcγRI và FcγRIII. Xem, ví dụ, Ví dụ 7. Trong một số trường hợp, ái lực liên kết FcγR là có thể so sánh được với ái lực quan sát được ở multime chứa vùng bản lề. Điều này là bất ngờ, vì thụ thể Fcγ tương tác với vùng bản lề và các multime này là delHinge, như được mô tả nêu trên, thiếu toàn bộ hoặc một phần của vùng bản lề này. Các nghiên cứu đa quốc gia về các gốc Fc liên kết với FcγR gợi ý là vị trí tương tác chính này nằm trên vùng bản lề và vùng CH2 (Tamm A, 1997, *Int. Rev. Immunol.* 16:57–85). *Cũng xem*, Radaev S, và đồng tác giả, *J. Biol. Chem.* 276:16469–16477; Sondermann, P, và đồng tác giả, 2000, *Nature* 406:267–273.

Tác dụng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC), đáp ứng miễn dịch chủ yếu được gây ra bởi các tế bào diệt tự nhiên (natural killer: NK) ở người, phụ thuộc vào tương tác của các FcγR, đặc biệt là FcγRIIIA ở người, với vùng Fc của kháng thể hoặc protein chứa Fc. Trong ADCC, Fc liên kết với FcγRIII trên bề mặt của tế bào NK hoạt hóa tế bào NK, giải phóng perforin và granzym.

Theo đó, các cấu trúc được đề xuất có thêm các biến đổi để điều biến tương tác của cấu trúc này với FcγR. Trong một loạt các phương án, đột biến asparagin thành

glyxin (N297G) được đưa vào Fc nguyên thể hoặc biến thể Fc, bao gồm nhiều vùng Fc khác nhau được mô tả ở trên. Đột biến N297G loại bỏ vị trí N-glycozyl hóa được bảo toàn trong vùng CH2.

Trong một loạt phương án khác, gốc axit amin đầu cuối N bổ sung được loại bỏ khỏi vùng Fc mà đã được loại bỏ toàn bộ hoặc một phần vùng bản lề. Ví dụ, trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:303)

được tạo ra bằng cách loại bỏ gốc axit amin từ đầu cuối N đến G236 của vùng Fc của IgG1 kiểu hoang. Theo một số phương án, lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ khỏi biến thể Fc này. Trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:304)

được tạo ra bằng cách loại bỏ gốc axit amin từ đầu cuối N đến G237 khỏi vùng Fc của IgG1 kiểu hoang. Theo một số phương án, lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ khỏi biến thể Fc này. Trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:305)

được tạo ra bằng cách loại bỏ gốc axit amin từ đầu cuối N đến P238 của vùng Fc của IgG1 kiểu hoang. Theo một số phương án, lysin đầu cuối C (K447) tùy ý có thể được loại bỏ khỏi biến thể Fc này.

Theo một phương án, vùng DhCpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(N297G)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được tạo ra (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(N297G)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(Y349C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(S354C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(Y349C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(N297G)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(S354C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(N297G)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(L351C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(L351C) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến alanin thành xystein (A287C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(A287C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến alanin thành xystein (A287C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(A287C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến leuxin thành xystein (L306C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(L306C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến leuxin thành xystein (L306C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(L306C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(A287C) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(A287C)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(A287C) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(A287C)(Y349C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(A287C) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(A287C)(S354C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(A287C) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(A287C)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(L306C) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(L306C)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(L306C) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(L306C)(Y349C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(L306C) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(-)(L306C)(S354C)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(L306C) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "DhCpmFc(+)(A287C)(L306C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)"). Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(Y349C) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)(Y349C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(S354C) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(+)(Y349C) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)(Y349C)").

Theo một phương án khác, vùng DhCpmFc(-)(S354C) mà đã được loại bỏ 7 axit amin đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng CpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "CpmFc(+)(N297G)"). Theo một phương án khác, vùng CpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "CpmFc(-)(N297G)").

Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)(N297G)"). Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)(N297G)").

Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(-)(N297G) mà đã được đưa vào đột biến alanin thành xystein (A287C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)"). Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(+)(N297G) mà đã được đưa vào đột biến leuxin thành xystein (L306C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)").

Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(-) mà đã được thêm 2 glyxin vào đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-Dh2CpmFc(-)(N297G)"). Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(+) mà đã được thêm 2 glyxin vào đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-Dh2CpmFc(+)(N297G)").

Theo một phương án khác, vùng GG-Dh2CpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng GG-Dh2CpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng GG-Dh2CpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-

Dh2CpmFc(+)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng GG-Dh2CpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "GG-Dh2CpmFc(-)(S354C)").

Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(-) mà đã được thêm một gốc glyxin vào đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh3CpmFc(-)(N297G)"). Theo một phương án khác, vùng Dh2CpmFc(+) mà đã được thêm một gốc glyxin vào đầu cuối N được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh3CpmFc(+)").

Theo một phương án khác, vùng Dh3CpmFc(-) mà đã được đưa vào đột biến tyrosin thành xystein (Y349C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh3CpmFc(-)(Y349C)"). Theo một phương án khác, vùng Dh3CpmFc(+) mà đã được đưa vào đột biến serin thành xystein (S354C) được đề xuất (ở đây được gọi là vùng "Dh3CpmFc(+)(S354C)").

Theo một phương án khác, đột biến asparagin thành glyxin (N297G) được đưa vào vùng DhMonoFc (ở đây được gọi là "DhMonoFc(N297G)").

II.H.1 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:287),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG(SEQ ID NO:132),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:134),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca

gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:133).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK(SEQ ID NO:131),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgt

gctgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
atga (SEQ ID NO:135).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:134 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:131.

II.H.2 DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự GDF15(N3D), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:287,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:132, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL

SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:137),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc
gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:136).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:131, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:135.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:137 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:131.

II.H.3 DhCpmFc(-)(N297G)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa

polypeptit GDF15(N3D) được liên kết với vùng DhCpmFc(-)(N297G) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:58 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G) và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)-G_4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:287,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:132,

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52, và

(d) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:58, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15(N3D) với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G) bằng liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:139),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg

tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
aggtggtggagcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgtt
gctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggcc
gattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgc
gtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacga
gcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgccc
gccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtc
gctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID
NO:138).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:131, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:135.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:139 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:131.

II.H.4 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua

liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) (N297G)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:288),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:141),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE

ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:143),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
cagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgg
agaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtcc
gcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgg
gaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggc
ggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccg
acacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtg
ctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgactt
gttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:142).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:140),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gccccagagctgcttggtggaccatccgtgttcctgtttcctccaaagcc
gaaggacaccctgatgatctcaagaactccggaagtgacttgcgtcgtcg
tggacgtgtcacatgaggatccagaggtcaagttcaattggtatgtggac
ggagtggaagtgcataacgccaagaccaaaccccgcgaagaacagtacgg
gagcacctaccgcgtggtgagcgtccttactgtgctccaccaggactggc
ttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccctccccgct
cccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaagggaacctca
agtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacttgtctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgctgtggaa
tgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccccacccgt
gctgaaatctgatgggtccttcttcctttactccaagctgaccgtggaca
agagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgatgcatgag
gctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctccgggtaa
a (SEQ ID NO:144).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:143 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:140.

II.H.5 DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (N297G)(S354C), trong đó

hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:288,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C) chứa trình tự SEQ ID NO:141, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:146),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag
tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgc

gcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgc
acacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctg
tcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagcca
gttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcc
tgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaat
cccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagaccta
tgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:145).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:140, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:144.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:146 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:140.

II.H.6 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G) (L351C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của chuỗi này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(L351C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L351C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C351 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C351 chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) (N297G)(L351C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:289),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:148),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:150),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcgccggaactgctgggcggcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgacctgcgtggtgg
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtatgg
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaaagcgctgccggcg
ccgattgaaaaaaccattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca

ggtgtatacctgcccgccgagccgcaaagaaatgaccaaaaaccaggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tgggaaagcaacggccagccggaaaacaactataaaaccaccccgccggt
gctgaaaagcgatggcagcttttttctgtatagcaaactgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcatgaa
gcgctgcataaccattatacccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgc
gcgcaacggcgatcattgcccgctgggcccgggccgctgctgccgcctgc
ataccgtgcgcgcgagcctggaagatctgggctgggcggattgggtgctg
agcccgcgcgaagtgcaggtgaccatgtgcattggcgcgtgcccgagcca
gtttcgcgcggcgaacatgcatgcgcagattaaaaccagcctgcatcgcc
tgaaaccggataccgtgccggcgccgtgctgcgtgccggcgagctataac
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgtgagcctgcagaccta
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcatt (SEQ ID NO:149).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:147),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacc
caaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtgg
tggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggac
ggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacgg
gagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggc
tgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcc
cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccaca
ggtgtacacctgtcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtca
gcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag

tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgt
gctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggaca
agagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgag
gctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaa
a (SEQ ID NO:151).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:150 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:147.

II.H.7 DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) bằng liên kết peptit và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L351C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C351 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C351 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (N297G)(L351C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:289,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(L351C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:148, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTCPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:153),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcgccggaactgctgggcggcccgagcgtgtttctgtttccgccgaaacc
gaaagataccctgatgattagccgcaccccggaagtgacctgcgtggtgg
tggatgtgagccatgaagatccggaagtgaaatttaactggtatgtggat
ggcgtggaagtgcataacgcgaaaaccaaaccgcgcgaagaacagtatgg
cagcacctatcgcgtggtgagcgtgctgaccgtgctgcatcaggattggc
tgaacggcaaagaatataaatgcaaagtgagcaacaaagcgctgccggcg
ccgattgaaaaaaccattagcaaagcgaaaggccagccgcgcgaaccgca
ggtgtatacctgcccgccgagccgcaaagaaatgaccaaaaaccaggtga
gcctgacctgcctggtgaaaggcttttatccgagcgatattgcggtggaa
tgggaaagcaacggccagccggaaaacaactataaaaccaccccgccggt
gctgaaaagcgatggcagctttttctgtatagcaaactgaccgtggata
aaagccgctggcagcagggcaacgtgtttagctgcagcgtgatgcatgaa
gcgctgcataaccattatacccagaaaagcctgagcctgagcccgggcgc
gcgcgatggcgatcattgcccgctgggcccgggccgctgctgccgcctgc
ataccgtgcgcgcgagcctggaagatctgggctgggcggattgggtgctg
agcccgcgcgaagtgcaggtgaccatgtgcattggcgcgtgcccgagcca
gtttcgcgcggcgaacatgcatgcgcagattaaaaccagcctgcatcgcc
tgaaaccggataccgtgccggcgccgtgctgcgtgccggcgagctataac
ccgatggtgctgattcagaaaaccgataccggcgtgagcctgcagaccta
tgatgatctgctggcgaaagattgccattgcatt (SEQ ID NO:152).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:147, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:151.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:153 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:147.

II.H.8 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) (N297G)(L306C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:290),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:268),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:269),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc

catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:270).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:267),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgc
ctcccgtgctgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtaaa (SEQ ID NO:271).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:269 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:267.

II.H.9 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G) (L306C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi

polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) (N297G)(L306C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:290,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:268,

và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:272),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct

cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgc
cgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattg
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccag
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctcc
agacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:273).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:267, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:271.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:272 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:267.

II.H.10 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc (+)(N297G)(L306C)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime

này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:291),

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:275),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPR
EVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMV
LIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:276),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:277).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:274),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtgctccaccag
gactggcttaatgggaaggaatacaagtgtaaggtgtccaacaaggccct
ccccgctcccatcgaaaagaccatctcaaaggcaaaggggcaaccaaggg
aacctcaagtgtacaccctgcctccgtgcaggaaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacttgtctcgtgaagggcttctatcccagcgatattgc
tgtggaatgggagtcaaatggccagcccgagaataactacaaaactaccc
cacccgtgctgaaatctgatgggtccttcttcctttactccaagctgacc
gtggacaagagccgctggcaacaaggcaatgtctttagctgctcagtgat
gcatgaggctctccataatcactacactcagaagtcactgtccctgtctc
cgggtaaa (SEQ ID NO:278).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:276 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:274.

II.H.11 DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)

Ký hiệu "DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:291,

(b) hai vùng DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:275,

và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNCKTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:279),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataattgcaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgc

cgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattg
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccag
ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctcc
agacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:280).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:274, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:278.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:279 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:274.

II.H.12 Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG(SEQ ID NO:292),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG(SEQ ID NO:155),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:157),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg

gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgc
atcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgct
gcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg
cata (SEQ ID NO:156).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK(SEQ ID NO:154),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacggctcctt
cttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga (SEQ ID NO:158)

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:157 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:154.

II.H.13 Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-) bằng liên kết peptit, và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:292,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:155, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:160),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag

cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgg
aagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgca
cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccag
cgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga
ctgccactgcata (SEQ ID NO:159).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:154, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:158.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:160 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:154.

II.H.14 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+) (S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi

polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:293),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:162),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:164),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgc
atcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgct
gcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg
cata (SEQ ID NO:163).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:161),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccatccgtgttcctgtttcctccaaagccgaaggacaccctgatgatctc
aagaactccggaagtgacttgcgtcgtcgtggacgtgtcacatgaggatc
cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc
aagaccaaaccccgcgaagaacagtacaatagcacctaccgcgtggtgag
cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt
gtaaggtgtccaacaaggccctccccgctcccatcgaaaagaccatctca
aaggcaaaggggcaaccaagggaacctcaagtgtacaccctgcctccgtg
caggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacttgtctcgtgaagg
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcaaatggccagccc
gagaataactacaaaactaccccacccgtgctgaaatctgatgggtcctt
cttcctttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca
atgtctttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:165).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:164 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:161.

II.H.15 Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:293,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:162, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:167),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgg
aagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgca
cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccag

cgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga
ctgccactgcata (SEQ ID NO:166).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, monome thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:161, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:165.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:167 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:161.

II.H.16 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng CpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng CpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự (một phần của vùng bản lề nằm trong ngoặc đơn):

(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:294),

(b) hai vùng CpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự (một phần của vùng bản lề nằm trong ngoặc đơn):

(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE

YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:169),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLE
DLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPA
PCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:171),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcc
tgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccg

ctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgga
agacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtga
ccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcac
gcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagc
gccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaaga
ccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagac
tgccactgcata (SEQ ID NO:170).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:168),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcc
tgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgac
ggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:172).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:171 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:168.

II.H.17 CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng CpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng CpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):CpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng CpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:294,

(b) hai vùng CpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:169, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

(DKTHTCPPCP)APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRA
SLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDT
VPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:174),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcc
tgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctc
atgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagcca
cgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgc
ataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgt
gtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaagga
gtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaa
ccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcct
ggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatg
ggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgac
ggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggca
gcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacc
actacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagac
cactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgc
gtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggagg
tgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggca
aacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacac
ggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctca
ttcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgtta
gccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:173).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:168, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic chứa trình tự SEQ ID NO:172.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:174 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:168.

II.H.18 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+) (N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu

cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG(SEQ ID NO:295),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG(SEQ ID NO:176),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT

QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:178),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgc
atcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgct
gcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg
cata (SEQ ID NO:177).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK(SEQ ID NO:175),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacggctcctt
cttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtaaatga (SEQ ID NO:179).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:178 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:175.

II.H.19 Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:295,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:176, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:181),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgg
aagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg

accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgca
cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccag
cgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga
ctgccactgcata (SEQ ID NO:180).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:175, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:179.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:181 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:175.

II.H.20 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3): Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của polypeptit Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+) (N297G)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP

ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:296),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:183),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:185),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgcccccatc

ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgctcgggcc
cgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgg
gctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgc
atcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagat
caagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgct
gcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacacc
ggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactg
cata (SEQ ID NO:184).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:182),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccatccgtgttcctgtttcctccaaagccgaaggacaccctgatgatctc
aagaactccggaagtgacttgcgtcgtcgtggacgtgtcacatgaggatc
cagaggtcaagttcaattggtatgtggacggagtggaagtgcataacgcc
aagaccaaaccccgcgaagaacagtacgggagcacctaccgcgtggtgag
cgtccttactgtgctccaccaggactggcttaatgggaaggaatacaagt
gtaaggtgtccaacaaggccctccccgctcccatcgaaaagaccatctca
aaggcaaaggggcaaccaagggaacctcaagtgtacaccctgcctccgtg
caggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacttgtctcgtgaagg
gcttctatcccagcgatattgctgtggaatgggagtcaaatggccagccc

gagaataactacaaaactaccccacccgtgctgaaatctgatgggtcctt
cttcctttactccaagctgaccgtggacaagagccgctggcaacaaggca
atgtctttagctgctcagtgatgcatgaggctctccataatcactacact
cagaagtcactgtccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:186).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:185 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:182.

II.H.21 Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của polypeptit thứ nhất và C354 của polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+) (N297G)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:296,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:183, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS

KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:188),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc
ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc
ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcc
aagacaaagccgcgggaggagcagtacgggagcacgtaccgtgtggtcag
cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt
gcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctcc
aaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgcccccatc
ccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaag
gcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg
gagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcctt
cttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggga
acgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg
cagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagaccactgtcc
gctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctgg
aagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtg
accatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgca
cgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccag
cgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaag
accgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaaga
ctgccactgcata (SEQ ID NO:187).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:182, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:186.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:188 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:182.

II.H.22 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C287 của monome thứ nhất và C306 của monome thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(Ndel3):Dh2CpmFc(+) (N297G)(L306C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame được đề xuất chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:297),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:192),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC
IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:194),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc
tcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaa
gacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgac
catgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacg
cgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcg
ccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac

cgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagact
gccactgcata(SEQ ID NO:193).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:191),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg
gctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:195).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:194 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:191.

II.H.23 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi

polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C287 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C306 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(N3D):Dh2CpmFc(+) (N297G)(L306C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame được đề xuất chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:297,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:192, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:197),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg

tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagacc
actgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcg
tcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggt
gcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaa
acatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacg
gtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcat
tcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttag
ccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:196).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:191, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:195.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:197 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:191.

II.H.24 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15 (Ndel3):Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C287 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C306 của chuỗi polypeptit thứ hai và giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C349 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(Ndel3): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame được đề xuất chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:298),

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPG (SEQ ID NO:199),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMC

IGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDT
GVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:201),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgc
ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccactgtccgc
tcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaa
gacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgac
catgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacg
cgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcg
ccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagac
cgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagact
gccactgcata (SEQ ID NO:200).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK (SEQ ID NO:198),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgc
ccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagtccgacg
gctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca
ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:202).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:201 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:198.

II.H.25 Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)

Ký hiệu "Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) monome thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C287 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C306 của chuỗi polypeptit thứ hai và giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C349 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C)-GDF15(N3D): Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi

heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame được đề xuất chứa:

(a) hai vùng Dh2CpmFc(+)(N297G)(L306C)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:298,

(b) hai vùng Dh2CpmFc(-)(N297G)(A287C)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:199, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự (SEQ ID NO:52).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNC
KTKPREEQYGSTYRVVSVCTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQV
TMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQK
TDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:204),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctca
tgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccac
gaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgca
taattgcaagacaaagccgcgggaggagcagtacggcagcacgtaccgtg
tggtcagcgtctgcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag
tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaac
catctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgcaccctgc
ccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctg
gtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgg
gcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggactccgacg
gctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcaggtggcag
caggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaacca

ctacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacggagacc
actgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcg
tcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggt
gcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaa
acatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacg
gtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcat
tcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttag
ccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:203).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:198, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:202.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:204 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:198.

II.H.26 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+)

Ký hiệu "GG- Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng GG-Dh2CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GG-Dh2CpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng GG-Dh2CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:299),

(b) hai vùng GG-Dh2CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:206),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:208),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca

caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattca
aaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagcca
aagactgccactgcata (SEQ ID NO:207).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRAS
LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:243),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact

ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattca
aaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagcca
aagactgccactgcata (SEQ ID NO:244).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:205),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggaccccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca

caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:209).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:245),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:246).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:208 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:205.

II.H.27 GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)

Ký hiệu "GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-DhCpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng GG-Dh2CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GG-DhCpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime GG-Dh2CpmFc(-)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng GG-Dh2CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:299,

(b) hai vùng GG-Dh2CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:206, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV
QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI
QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:211),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga

gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtc
cgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgact
tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:210).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTV
RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP
DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID
NO:247),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga

ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtc
cgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgact
tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:248).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:205, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:209.

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:245, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:246.

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:211 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:205.

II.H.28 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime, chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GG-Dh2CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép

các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):GG-Dh2CpmFc(+) (S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai chuỗi GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (một chuỗi cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:300),

(b) hai chuỗi GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) (một chuỗi cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:213),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVT
MCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKT
DTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:215),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattca
aaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagcca
aagactgccactgcata (SEQ ID NO:214).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT

CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRAS
LEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTV
PAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI(SEQ ID NO:249),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggagaccact
gtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcg
ctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgca
agtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaaca
tgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtg
ccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattca
aaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagcca
aagactgccactgcata (SEQ ID NO:250).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT

ISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID
NO:216).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:251),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggaca

ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtaca
ccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctgaagt
ccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID
NO:252).

Như được đề cập nêu trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:215 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:212.

II.H.29 GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime, chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng GG-Dh2CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):GG-Dh2CpmFc(+) (S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng GG-Dh2CpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:300,

(b) hai vùng GG-Dh2CpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:213, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG
QPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREV
QVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLI
QKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:218),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtc
cgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacg
ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc

gacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgact
tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:217).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MEWSWVFLFFLSVTTGVHSGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTV
RASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKP
DTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI(SEQ ID NO:253),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggaatggagctgggtctttctcttcttcctgtcagtaacgactggtgt
ccactccggtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggaca
ccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtg
agccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgga
ggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgt
accgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggc
aaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcga
gaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtgca
ccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacc
tgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagag
caatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgctggact
ccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaagagcagg
tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgca
caaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgcgcgacg
gagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtc
cgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacg

ggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccggg
cggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagccc
gacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgact
tgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:254).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:212, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:218.

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VH21, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:251, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:252.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:218 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:212.

II.H.30 Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)

Ký hiệu "Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime, chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh3CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh3CpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh3CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:301),

(b) hai vùng Dh3CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:220),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:222),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc

tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggga
ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcgg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac
acggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct
cattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:221).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVR
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:255),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc

tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggga
ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcgg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac
acggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct
cattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:256).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:219),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc
tgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc

tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(SEQ ID NO:223).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRKEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:257),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc
tgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:258).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:222 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:219.

II.H.31 Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)

Ký hiệu "Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh3CpmFc(-), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh3CpmFc(+).

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh3CpmFc(+) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:301,

(b) hai vùng Dh3CpmFc(-) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:220, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ
KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:225),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg

aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:224).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLH
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL
KPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI(SEQ ID
NO:259),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg

gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:260).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:219, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:223.

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin of SEQ ID NO:257, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:258.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:225 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:219.

II.H.32 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc (+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime, chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(Ndel3), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh3CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh3CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và

thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của polypeptit thứ nhất và C354 của polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh3CpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:302),

(b) hai vùng Dh3CpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPG (SEQ ID NO:227),

và

(c) hai polypeptit GDF15(Ndel3) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:55.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY

TQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTM
CIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTD
TGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:229),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggga
ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcgg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac
acggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct
cattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:228).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL

NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGDHCPLGPGRCCRLHTVR
ASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPD
TVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:261),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtggag
accactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccgc
gcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggga
ggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcgg
caaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccgac
acggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgct
cattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:262).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:226),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc
tgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa
(SEQ ID NO: 230).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRKEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLKSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:263),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtacaccctgcccccatgccggaaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgc
tgaagtccgacggctccttcttcctctatagcaagctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa (SEQ ID NO:264).

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:229 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:226.

II.H.33 Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)

Ký hiệu "Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)" trong phần mô tả này dùng để chỉ heterođime, chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa polypeptit GDF15(N3D), đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng Dh3CpmFc(-)(Y349C), và (ii) chuỗi polypeptit thứ hai chứa vùng Dh3CpmFc(+)(S345C). Đột biến kẹp xystein cho phép các chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa C349 của chuỗi polypeptit thứ nhất và C354 của chuỗi polypeptit thứ hai.

Theo một số phương án, tetrame được đề xuất chứa đime là hai heterođime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C), trong đó hai chuỗi polypeptit thứ nhất của mỗi heterođime này được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, tetrame này chứa:

(a) hai vùng Dh3CpmFc(+)(S354C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:302,

(b) hai vùng Dh3CpmFc(-)(Y349C) (một vùng cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:227, và

(c) hai polypeptit GDF15(N3D) (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:52.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin:

GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
PENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY
TQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQ
VTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQ
KTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO: 232),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

ggcccgtcagtcttcctcttccccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc
tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc

gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:231).

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin (trình tự tín hiệu được gạch chân một lần):

MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSREEMTKNQVS
LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGARDGDHCPLGPGRCCRLH
TVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRL
KPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID
NO:265),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic (trình tự tín hiệu được gạch chân):

atggacatgagggtgcccgctcagctcctggggctcctgctgctgtggct
gagaggtgcgcgctgtggcccgtcagtcttcctcttcccccaaaaccca
aggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtg
gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacgg
cgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaaca
gcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctg
aatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccc
catcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagg
tgtgcaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagc
ctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgcctcccgtgc
tggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcaccgtggacaag
agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggc

tctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtgcgc
gcgacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcac
acggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtc
gccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctg
aagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcc
catggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatg
atgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:266).

Theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:226, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:230.

Theo một phương án sử dụng trình tự tín hiệu VK1, theo một phương án được ưu tiên hơn, chuỗi polypeptit thứ hai chứa trình tự axit amin SEQ ID NO:263, được mã hóa bằng trình tự axit nucleic SEQ ID NO:264.

Như được đề cập ở trên, tetrame được đề xuất chứa hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:232 và hai chuỗi polypeptit chứa trình tự SEQ ID NO:226.

II.H.34 DhMonoFc(N297G)-GDF15

Ký hiệu "DhMonoFc(N297G)-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15, đầu cuối N của polypeptit này được liên kết trực tiếp với đầu cuối C của vùng DhMonoFc(N297G) bằng liên kết peptit.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các polypeptit GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhMonoFc(N297G) (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:233);

và

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi heterođime) chứa trình tự SEQ ID NO:12.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVL
SPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYN
PMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:235),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgc
cgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattg
ggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcc
cgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctg
caccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccag

ctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctcc
agacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:234).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:235.

II.H.35 DhMonoFc(N297G)-$(G_4S)_4$-GDF15

Ký hiệu "DhMonoFc(N297G)-$(G_4S)_4$-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhMonoFc(N297G) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:18 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhMonoFc(N297G) bằng liên kết peptit.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các polypeptit GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhMonoFc(N297G) (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự:

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:236);

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:18, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhMonoFc(N297G) bằng các liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE

WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSARNGDHCPLGPGRC
CRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTS
LHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:238),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag
gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggaggtggtggatccggaggcggtggaagcggaggtggtggatct
ggaggcggtggaagcgcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggcccgg
gcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggct
gggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatc
ggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaa
gacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcg
tgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggg
gtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcata (SEQ ID NO:237).

Như được đề cập nêu trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:238.

II.H.36 DhMonoFc(N297G)-G_4-GDF15

Ký hiệu "DhMonoFc(N297G)-G_4-GDF15" trong phần mô tả này dùng để chỉ protein dung hợp chứa polypeptit GDF15 được liên kết với vùng DhMonoFc(N297G) bằng đoạn nối chứa trình tự SEQ ID NO:58 nối đầu cuối N của polypeptit GDF15 này với đầu cuối C của vùng DhMonoFc(N297G) bằng liên kết peptit.

Theo một số phương án, homođime được đề xuất chứa hai protein dung hợp như trên được liên kết bằng liên kết đisulfua liên chuỗi giữa các polypeptit GDF15 tương ứng của chúng.

Cụ thể hơn là, theo một phương án cụ thể, homođime này chứa:

(a) hai vùng DhMonoFc(N297G) (một vùng cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:236;

(b) hai polypeptit GDF15 (một polypeptit cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:12; và

(c) hai đoạn nối polypeptit (một đoạn cho mỗi monome) chứa trình tự SEQ ID NO:58, mỗi đoạn này liên kết đầu cuối N của polypeptit GDF15 với đầu cuối C của vùng DhMonoFc(N297G) bằng các liên kết peptit.

Theo một phương án được ưu tiên hơn, protein dung hợp này chứa trình tự axit amin (đoạn nối được gạch chân hai lần):

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVTTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPG<u>GGGG</u>ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWA
DWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVP
ASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:240),

được mã hóa bằng trình tự axit nucleic:

gcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgc
gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta
cgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagc
agtacggcagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccag

gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccct
cccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgag
aaccacaggtgaccaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaac
caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacgacaccacgc
ctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatagcgacctcacc
gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgat
gcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctc
cgggtggaggtggtggagcgcgcaacggagaccactgtccgctcgggccc
gggcgttgctgccgtctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctggg
ctgggccgattgggtgctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgca
tcggcgcgtgcccgagccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatc
aagacgagcctgcaccgcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctg
cgtgcccgccagctacaatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccg
gggtgtcgctccagacctatgatgacttgttagccaaagactgccactgc
ata (SEQ ID NO:239).

Như được đề cập ở trên, theo một phương án cụ thể, homođime được đề xuất chứa hai monome có trình tự SEQ ID NO:240.

III. Các polypeptit GDF15 và cấu trúc chứa GDF15, bao gồm các dạng đột biến của chúng

Như được mô tả ở đây, các polypeptit GDF15 này (bao gồm các dạng có chiều dài đầy đủ và trưởng thành của GDF15 của người) và cấu trúc chứa GDF15 được mô tả trong phần mô tả này có thể được thao tác di truyền và/hoặc được tạo ra bằng cách sử dụng hệ phương pháp sinh học phân tử chuẩn để tạo ra dạng đột biến của các polypeptit GDF15 và các cấu trúc được đề xuất ở đây. Trong nhiều ví dụ khác nhau, trình tự axit nucleic mã hóa dạng đột biến của các polypeptit GDF15 và các cấu trúc được đề xuất ở đây, mà có thể chứa toàn bộ hoặc một phần của các SEQ ID NO:4, 8 hoặc 12 có thể được phân lập và/hoặc được khuếch đại từ ADN bộ gen, hoặc cADN bằng cách sử dụng các đoạn mồi oligonucleotit thích hợp. Các đoạn mồi có thể được thiết kế dựa vào các trình tự axit nucleic và axit amin được đề xuất ở đây theo các kỹ thuật khuếch đại (RT)-

PCR chuẩn. Sau đó axit nucleic polypeptit GDF15 đột biến đã được khuếch đại có thể được tách dòng vào vectơ thích hợp và được mô tả bằng phân tích trình tự ADN.

Oligonucleotit để sử dụng làm đoạn dò trong quá trình phân lập hoặc khuếch đại toàn bộ hoặc một phần của dạng đột biến của các polypeptit GDF15 và các cấu trúc được đề xuất ở đây có thể được thiết kế và được tạo ra bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp chuẩn, ví dụ, thiết bị tổng hợp ADN tự động hóa, hoặc có thể được phân lập từ trình tự ADN dài hơn.

III.A. Các trình tự polypeptit GDF15 và polynucleotit

Trên in vivo, GDF15 được biểu hiện dưới dạng trình tự axit amin liên tục chứa trình tự tín hiệu, tiền vùng và vùng hoạt động.

Trình tự 308 axit amin của GDF15 có chiều dài đầy đủ của người là:

MPGQELRTVNGSQMLLVLLVLSWLPHGGALSLAEASRASFPGPSELHSED
SRFRELRKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTDLVPAPAVRILTPEVRLGSGGH
LHLRISRAALPEGLPEASRLHRALFRLSPTASRSWDVTRPLRRQLSLARP
QAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSSARPQLELHLRPQAARGRRRARARNG
DHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPSQFRA
ANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDDL
LAKDCHCI (SEQ ID NO:4)

và được mã hóa bởi trình tự ADN:

atgcccgggcaagaactcaggacggtgaatggctctcagatgctcctggt
gttgctggtgctctcgtggctgccgcatgggggcgccctgtctctggccg
aggcgagccgcgcaagtttcccgggaccctcagagttgcactccgaagac
tccagattccgagagttgcggaaacgctacgaggacctgctaaccaggct
gcgggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgacctcgtcccggccc
ctgcagtccggatactcacgccagaagtgcggctgggatccggcggccac
ctgcacctgcgtatctctcgggccgcccttcccgaggggctccccgaggc
ctcccgccttcaccgggctctgttccggctgtccccgacggcgtcaaggt
cgtgggacgtgacacgaccgctgcggcgtcagctcagccttgcaagaccc
caggcgcccgcgctgcacctgcgactgtcgccgccgccgtcgcagtcgga
ccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccagctggagttgcact

tgcggccgcaagccgccaggggcgccgcagagcgcgtgcgcgcaacggg
gaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtctgcacacggtccg
cgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgctgtcgccacggg
aggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagttccgggcg
gcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaagcccga
cacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggtgc
tcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttg
ttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:3).

Trình tự 303 axit amin của GDF15 có chiều dài đầy đủ của chuột là:

MAPPALQAQPPGGSQLRFLLFLLLLLLLSWPSQGDALAMPEQRPSGPES
QLNADELRGRFQDLLSRLHANQSREDSNSEPSPDPAVRILSPEVRLGSHG
QLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLLTPTARPWDITRPLKRALSLRGP
RAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRLRVAAGRGRRSAHAHPRDSCPL
GPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMCVGECPHLYRSANTHA
QIKARLHGLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVLMHRTDSGVSLQTYDDLVARGC
HCA (SEQ ID NO:6)

và được mã hóa bởi trình tự ADN:

atggccccgcccgcgctccaggcccagcctccaggcggctctcaactgag
gttcctgctgttcctgctgctgttgctgctgctgtcatggccatcgc
aggggacgccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctgagtcc
caactcaacgccgacgagctacggggtcgcttccaggacctgctgagccg
gctgcatgccaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagtcctg
acccagctgtccggatactcagtccagaggtgagattggggtcccacggc
cagctgctactccgcgtcaaccgggcgtcgctgagtcagggtctccccga
agcctaccgcgtgcaccgagcgctgctcctgctgacgccgacggcccgcc
cctgggacatcactaggcccctgaagcgtgcgctcagcctccggggaccc
cgtgctcccgcattacgcctgcgcctgacgccgcctccggacctggctat
gctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgcttacgggtagccgccg
gcaggggcgccgaagcgcgcatgcgcacccaagagactcgtgcccactg
ggtccggggcgctgctgtcacttggagactgtgcaggcaactcttgaaga
cttgggctggagcgactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctgagca

tgtgcgtgggcgagtgtccccacctgtatcgctccgcgaacacgcatgcg
cagatcaaagcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggtgcctgcccc
gtgctgtgtcccctccagctacaccccggtggttcttatgcacaggacag
acagtggtgtgtcactgcagacttatgatgacctggtggcccggggctgc
cactgcgcttga (SEQ ID NO:5).

Trình tự axit amin của GDF15 của người sau khi cắt trình tự tín hiệu 29 gốc là:

LSLAEASRASFPGPSELHSEDSRFRELRKRYEDLLTRLRANQSWEDSNTD
LVPAPAVRILTPEVRLGSGGHLHLRISRAALPEGLPEASRLHRALFRLSP
TASRSWDVTRPLRRQLSLARPQAPALHLRLSPPPSQSDQLLAESSSARPQ
LELHLRPQAARGRRRARARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWV
LSPREVQVTMCIGACPSQFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASY
NPMVLIQKTDTGVSLQTYDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:8)

và được mã hóa bởi trình tự ADN:

ctgtctctggccgaggcgagccgcgcaagtttcccgggaccctcagagtt
gcactccgaagactccagattccgagagttgcggaaacgctacgaggacc
tgctaaccaggctgcgggccaaccagagctgggaagattcgaacaccgac
ctcgtcccggcccctgcagtccggatactcacgccagaagtgcggctggg
atccggcggccacctgcacctgcgtatctctcgggccgcccttcccgagg
ggctccccgaggcctcccgccttcaccgggctctgttccggctgtccccg
acggcgtcaaggtcgtgggacgtgacacgaccgctgcggcgtcagctcag
ccttgcaagaccccaggcgcccgcgctgcacctgcgactgtcgccgccgc
cgtcgcagtcggaccaactgctggcagaatcttcgtccgcacggccccag
ctggagttgcacttgcggccgcaagccgccaggggcgccgcagagcgcg
tgcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtc
tgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtg
ctgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgag
ccagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcacc
gcctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctac
aatcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagac
ctatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:7)

Trình tự axit amin của GDF15 của chuột sau khi cắt trình tự tín hiệu 32 gốc là:

SQGDALAMPEQRPSGPESQLNADELRGRFQDLLSRLHANQSREDSNSEPS
PDPAVRILSPEVRLGSHGQLLLRVNRASLSQGLPEAYRVHRALLLLTPTA
RPWDITRPLKRALSLRGPRAPALRLRLTPPPDLAMLPSGGTQLELRLRVA
AGRGRRSAHAHPRDSCPLGPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQL
SMCVGECPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVLMHR
TDSGVSLQTYDDLVARGCHCA (SEQ ID NO:10)

và được mã hóa bởi trình tự ADN:

tcgcaggggacgccctggcaatgcctgaacagcgaccctccggccctga
gtcccaactcaacgccgacgagctacggggtcgcttccaggacctgctga
gccggctgcatgccaaccagagccgagaggactcgaactcagaaccaagt
cctgacccagctgtccggatactcagtccagaggtgagattggggtccca
cggccagctgctactccgcgtcaaccgggcgtcgctgagtcagggtctcc
ccgaagcctaccgcgtgcaccgagcgctgctcctgctgacgccgacggcc
cgcccctgggacatcactaggcccctgaagcgtgcgctcagcctccgggg
accccgtgctcccgcattacgcctgcgcctgacgccgcctccggacctgg
ctatgctgccctctggcggcacgcagctggaactgcgcttacgggtagcc
gccggcaggggcgccgaagcgcgcatgcgcacccaagagactcgtgccc
actgggtccggggcgctgctgtcacttggagactgtgcaggcaactcttg
aagacttgggctggagcgactgggtgctgtccccgcgccagctgcagctg
agcatgtgcgtgggcgagtgtccccacctgtatcgctccgcgaacacgca
tgcgcagatcaaagcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggtgcctg
ccccgtgctgtgtcccctccagctacaccccggtggttcttatgcacagg
acagacagtggtgtgtcactgcagacttatgatgacctggtggcccgggg
ctgccactgcgcttga (SEQ ID NO:9)

Dạng hoạt động sinh học của GDF15 là homođime chứa hai monome GDF15 trưởng thành, mỗi monome này chứa SEQ ID NO:12. Monome mà homođime hóa để tạo ra đime GDF15 nguyên thể trưởng thành của người được mã hóa bởi trình tự axit nucleic:

gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgtct
gcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgc
tgtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagc
cagttccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccg
cctgaagcccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctaca
atcccatggtgctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacc
tatgatgacttgttagccaaagactgccactgcatatga (SEQ ID NO:11)

và chứa trình tự axit amin:

ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQT
YDDLLAKDCHCI (SEQ ID NO:12).

Vì vậy, "đime GDF15 nguyên thể trưởng thành của người" bao gồm hai monome được liên kết đồng hóa trị chứa SEQ ID NO:12.

Trình tự axit amin của dạng hoạt động tái tổ hợp của GDF15 của người, mà là homođime chứa 9 xystein trong mỗi monome để tạo ra một liên kết đisulfua liên chuỗi và 4 liên kết đisulfua trong chuỗi (được thể hiện với gốc methionin đầu cuối N tùy ý trong dấu ngoặc đơn), là:

(M)ARNGDHCPLGPGRCCRLHTVRASLEDLGWADWVLSPREVQVTMCIGACPS
QFRAANMHAQIKTSLHRLKPDTVPAPCCVPASYNPMVLIQKTDTGVSLQTYDD
LLAKDCHCI (SEQ ID NO:189)

và được mã hóa bởi trình tự ADN (được thể hiện với codon methionin đầu cuối N tùy ý trong dấu ngoặc đơn):

(atg)gcgcgcaacggggaccactgtccgctcgggcccgggcgttgctgccgt
ctgcacacggtccgcgcgtcgctggaagacctgggctgggccgattgggtgct
gtcgccacgggaggtgcaagtgaccatgtgcatcggcgcgtgcccgagccagt
tccgggcggcaaacatgcacgcgcagatcaagacgagcctgcaccgcctgaag
cccgacacggtgccagcgccctgctgcgtgcccgccagctacaatcccatggt
gctcattcaaaagaccgacaccggggtgtcgctccagacctatgatgacttgt
tagccaaagactgccactgcatataa (SEQ ID NO:190).

Trình tự axit amin của dạng hoạt động tái tổ hợp của GDF15 của chuột, mà là homođime chứa 9 gốc xystein trong mỗi monome để tạo ra một liên kết đisulfua liên chuỗi và bốn liên kết đisulfua trong chuỗi, là:

(M)SAHAHPRDSCPLGPGRCCHLETVQATLEDLGWSDWVLSPRQLQLSMCVGE
CPHLYRSANTHAQIKARLHGLQPDKVPAPCCVPSSYTPVVLMHRTDSGVSLQT
YDDLVARGCHCA (SEQ ID NO:14)

và được mã hóa bởi trình tự ADN:

(atg)agcgcgcatgcgcacccaagagactcgtgcccactgggtccgggg
cgctgctgtcacctggagactgtgcaggcaactcttgaagacttgggctg
gagcgactgggtgttgtccccgcgccagctgcagctgagcatgtgcgtgg
gcgagtgtccccacctgtatcgctccgcgaacacgcatgcgcagatcaaa
gcacgcctgcatggcctgcagcctgacaaggtgcctgccccgtgctgtgt
cccctccagctacaccccggtggttcttatgcacaggacagacagtggtg
tgtcactgcagacttatgatgacctggtggcccggggctgccactgcgct
tga (SEQ ID NO:13).

Như được đề cập ở đây, thuật ngữ "polypeptit GDF15" dùng để chỉ polypeptit GDF chứa trình tự axit amin của người SEQ ID NO:4, 8 và 12. Tuy nhiên, thuật ngữ "polypeptit GDF15 đột biến" bao gồm các polypeptit chứa trình tự axit amin khác với trình tự axit amin của trình tự polypeptit GDF tự nhiên, *ví dụ*, SEQ ID NO: 4, 8 và 12, ở một hoặc nhiều axit amin, sao cho trình tự này tương đồng ít nhất 85% với các SEQ ID NO: 4, 8 và 12. Các polypeptit GDF15 có thể được tạo ra bằng cách đưa vào một hoặc nhiều đột biến thay thế axit amin, bảo thủ hoặc không bảo thủ và bằng cách sử dụng axit amin tự nhiên hoặc không tự nhiên, ở các vị trí cụ thể của polypeptit GDF15 này, hoặc bằng cách loại bỏ các gốc axit amin cụ thể hoặc các đoạn chứa các gốc.

"Đột biến thay thế axit amin bảo thủ" có thể bao gồm đột biến thay thế gốc axit amin tự nhiên (*nghĩa là*, gốc được tìm thấy ở vị trí đã cho trong trình tự polypeptit GDF15 kiểu hoang) bằng gốc không tự nhiên (*nghĩa là*, gốc không tìm thấy được ở vị trí đã cho trong trình tự polypeptit GDF15 kiểu hoang) sao cho rất ít hoặc gần như không có ảnh hưởng gì đến độ phân cực hoặc điện tích của gốc axit amin ở vị trí đó. Các đột biến thay thế axit amin bảo thủ cũng bao gồm gốc axit amin không có trong tự nhiên

(như được xác định ở đây) mà thường được đưa vào bằng quy trình tổng hợp peptit hóa học mà không phải bằng quy trình tổng hợp trong các hệ sinh học. Các gốc này bao gồm các chất giả peptit, và các dạng đảo hoặc nghịch chuyển của các gốc axit amin.

Các gốc tự nhiên có thể được chia thành các lớp dựa vào các đặc điểm chung của chuỗi bên:

(1) kỵ nước: norleuxin, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

(2) trung tính ưa nước: Cys, Ser, Thr;

(3) axit: Asp, Glu;

(4) bazơ: Asn, Gln, His, Lys, Arg;

(5) các gốc ảnh hưởng đến sự định hướng của chuỗi: Gly, Pro; và

(6) thơm: Trp, Tyr, Phe.

Cũng có thể tạo thêm các nhóm axit amin khác bằng cách sử dụng các nguyên tắc được mô tả trong, *ví dụ*, Creighton (1984) PROTEINS: STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (2d Ed. 1993), W.H. Freeman and Company. Trong một số trường hợp, có thể là hữu ích khi mô tả thêm các đột biến thay thế dựa vào hai hoặc nhiều đặc điểm này (*ví dụ*, đột biến thay thế bằng gốc "có cực nhỏ", như gốc Thr, có thể là đột biến thay thế bảo thủ cao trong ngữ cảnh thích hợp).

Các đột biến thay thế bảo thủ có thể bao gồm việc thay thế một thành viên của một trong các lớp này bằng một thành viên khác thuộc cùng lớp đó. Các đột biến thay thế không bảo thủ có thể bao gồm việc thay thế một thành viên thuộc một trong các lớp này bằng một thành viên thuộc lớp khác.

Các gốc axit amin tổng hợp, hiếm hoặc được biến đổi có các đặc điểm hóa lý đã biết tương tự với các gốc thuộc nhóm đã mô tả nêu trên có thể được sử dụng làm axit amin thế "bảo thủ" cho gốc axit amin cụ thể trong một trình tự. Ví dụ, gốc D-Arg có thể là axit amin thế cho gốc L-Arg điển hình. Cũng có trường hợp là một đột biến thay thế cụ thể có thể được mô tả theo hai hoặc nhiều lớp đã được mô tả nêu trên (*ví dụ*, đột biến thay thế bằng gốc nhỏ và kỵ nước nghĩa là thay thế một axit amin bằng (các) gốc được tìm thấy trong cả hai lớp được mô tả nêu trên hoặc các gốc tổng hợp, hiếm hoặc được biến đổi khác mà đã được biết trong lĩnh vực là có các đặc điểm lý hóa tương tự với các gốc thỏa mãn cả hai định nghĩa này).

Các trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit GDF15 đột biến được đề xuất ở đây, bao gồm các trình tự suy biến thành các SEQ ID NO: 3, 7, 11 và 15, và các trình tự mã

hóa các biến thể polypeptit của các SEQ ID NO:4, 8 và 12, tạo thành các khía cạnh khác của sáng chế.

III.B. Các vectơ hữu ích để biểu hiện các polypeptit GDF15 và cấu trúc chứa GDF15, bao gồm các dạng đột biến của chúng

Để biểu hiện các trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15, các trình tự mã hóa thích hợp, ví dụ, các SEQ ID NO:3, 7 và 11, có thể được tách dòng vào vectơ thích hợp và sau khi đưa vào vật chủ thích hợp, trình tự này có thể được biểu hiện để tạo ra polypeptit được mã hóa theo các kỹ thuật tách dòng và biểu hiện chuẩn, đã được biết trong lĩnh vực này (ví dụ, như được mô tả trong Sambrook, J., Fritsh, E. F., và Maniatis, T. Molecular Cloning: A Laboratory Manual 2nd, ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1989). Sáng chế cũng đề cập đến các vectơ chứa trình tự axit nucleic theo sáng chế.

"Vectơ" dùng để chỉ phương tiện phân phối (a) thúc đẩy sự biểu hiện trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit; (b) thúc đẩy sự sản sinh polypeptit từ đó; (c) thúc đẩy sự chuyển nhiễm/biến nạp tế bào đích với trình tự đó; (d) thúc đẩy sự sao chép trình tự axit nucleic; (e) tăng cường sự ổn định của axit nucleic này; (f) tăng cường khả năng phát hiện axit nucleic này và/hoặc tế bào đã được biến nạp/chuyển nhiễm; và/hoặc (g) truyền chức năng sinh học và/hoặc lý hóa có lợi cho axit nucleic mã hóa polypeptit. Vectơ có thể là vectơ thích hợp bất kỳ, bao gồm vectơ nhiễm sắc thể, vectơ không phải nhiễm sắc thể, và vectơ axit nucleic tổng hợp (trình tự axit nucleic chứa tập hợp các yếu tố kiểm soát biểu hiện thích hợp). Ví dụ về các vectơ này bao gồm các dẫn xuất của SV40, plasmit vi khuẩn, ADN thể thực khuẩn, baculovirus, plasmit nấm men, các vectơ thu được từ tổ hợp của các plasmit và ADN thể thực khuẩn, và các vectơ axit nucleic virut (ARN hoặc ADN).

Vectơ biểu hiện tái tổ hợp có thể được thiết kế để biểu hiện polypeptit chứa vùng GDF15 ở tế bào tiền nhân (ví dụ, *E. coli*) hoặc tế bào nhân chuẩn (ví dụ, tế bào côn trùng, sử dụng vectơ biểu hiện baculovirut, tế bào nấm men, hoặc tế bào động vật có vú). Tế bào chủ điển hình bao gồm các tế bào chủ thường được sử dụng để tách dòng và biểu hiện, bao gồm các chủng *Escherichia coli* TOP10F', TOP10, DH10B, DH5a, HB101, W3110, BL21(DE3) và BL21 (DE3)pLysS, BLUESCRIPT (Stratagene), các dòng tế bào động vật có vú CHO, CHO-K1, HEK293, các vectơ 293-EBNA pIN (Van

Heeke & Schuster, *J. Biol. Chem.* 264: 5503-5509 (1989); vectơ pET (Novagen, Madison Wis.). Ngoài ra, vectơ biểu hiện tái tổ hợp này có thể được phiên mã và dịch mã trên *in vitro*, ví dụ bằng cách sử dụng các trình tự điều hòa trình tự khởi động T7 và polymeraza T7 và hệ dịch mã in vitro. Tốt hơn, nếu vectơ này chứa trình tự khởi động ngược dòng vị trí tách dòng chứa trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit này. Ví dụ về các trình tự khởi động, mà có thể được khởi động hoặc bất hoạt, bao gồm trình tự khởi động lac, trình tự khởi động T7, trình tự khởi động trc, trình tự khởi động tac và trình tự khởi động trp.

Do đó, được đề xuất ở đây là các vectơ chứa trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15 mà tạo thuận lợi cho sự biểu hiện của polypeptit hoặc cấu trúc cần quan tâm. Trong nhiều phương án khác nhau, các vectơ này chứa trình tự nucleotit được liên kết động điều hòa sự biểu hiện của polypeptit chứa vùng GDF15. Vectơ có thể chứa hoặc được liên hợp với trình tự khởi động, yếu tố tăng cường thích hợp bất kỳ và các yếu tố tạo thuận lợi cho sự biểu hiện khác. Ví dụ về các yếu tố này bao gồm các trình tự khởi động biểu hiện mạnh (ví dụ, trình tự khởi động/tăng cường CMV IE của người, trình tự khởi động RSV, trình tự khởi động SV40, trình tự khởi động SL3-3, trình tự khởi động MMTV, hoặc trình tự khởi động HIV LTR, trình tự khởi động EF1alpha, trình tự khởi động CAG), các trình tự kết thúc poly (A) hữu hiệu, gốc sao chép cho sản phẩm plasmit trong *E. coli*, gen kháng kháng sinh làm gen đánh dấu chọn lọc, và/hoặc vị trí tách dòng thuận lợi (ví dụ, vùng đa nối). Các vectơ cũng có thể chứa trình tự khởi động cảm ứng được đối lập với trình tự khởi động cơ định như CMV IE. Theo một khía cạnh, axit nucleic chứa trình tự mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15 được liên kết động với trình tự khởi động đặc hiệu mô mà thúc đẩy sự biểu hiện của trình tự trong mô tương thích về mặt chuyển hóa, như mô gan hoặc tụy được đề xuất.

III.C. Tế bào chủ

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, các tế bào chủ chứa axit nucleic và các vectơ đã mô tả ở đây được đề xuất. Trong nhiều phương án khác nhau, vectơ hoặc axit nucleic được tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ, theo các phương án khác vectơ hoặc axit nucleic này nằm ngoài nhiễm sắc thể.

Các tế bào tái tổ hợp, như tế bào nấm men, vi khuẩn (*ví dụ, E. coli*), và tế bào động vật có vú (ví dụ, tế bào động vật có vú đã được làm bất tử) chứa axit nucleic, vectơ

này hoặc tổ hợp của một trong hai hoặc cả hai trong số chúng được đề xuất. Trong nhiều phương án khác nhau, các tế bào chứa axit nucleic không được tích hợp, như plasmit, cosmit, phagemid (thể lai giữa plasmit và thể thực khuẩn), hoặc yếu tố biểu hiện tuyến tính, chứa trình tự mã hóa cho sự biển hiện polypeptit chứa vùng GDF15.

Vectơ chứa trình tự axit nucleic mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15 có thể được đưa vào tế bào chủ bằng cách biến nạp hoặc chuyển nhiễm. Các phương pháp biến nạp tế bào bằng vectơ biểu hiện đã được biết rõ.

Axit nucleic mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15 có thể được đưa vào và/hoặc được phân phối vào tế bào chủ hoặc động vật chủ bằng vectơ virut. Vectơ virut thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng trong ứng dụng này. Vectơ virut có thể chứa số lượng polynucleotit virut bất kỳ, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều protein virut, mà tạo thuận lợi cho việc phân phối, sao chép và/hoặc biểu hiện axit nucleic theo sáng chế trong tế bào chủ mong muốn. Vectơ virut này có thể là polynucleotit chứa toàn bộ hoặc một phần của bộ gen virut, thể liên hợp protein virut/axit nucleic, hạt tương tự virut (virus-like particle: VLP), hoặc hạt virut nguyên vẹn chứa axit nucleic virut và axit nucleic mã hóa polypeptit chứa vùng GDF15. Vectơ virut hạt virut có thể chứa hạt virut kiểu hoang hoặc hạt virut biến đổi. Vectơ virut này có thể là vectơ đòi hỏi sự có mặt của vectơ khác hoặc virut kiểu hoang để sao chép và/hoặc biểu hiện (*ví dụ,* vectơ virut có thể là virut phụ thuộc tế bào trợ giúp), như đơn vị siêu sao chép vectơ adenovirut. Thông thường, các vectơ virut này bao gồm hạt virut kiểu hoang, hoặc hạt virut được biến đổi về hàm lượng protein và/hoặc axit nucleic của nó để làm tăng khả năng chuyển gen hoặc hỗ trợ sự chuyển nhiễm và/hoặc biểu hiện axit nucleic này (ví dụ về các vectơ này bao gồm virut herpes/các đơn vị siêu sao chép AAV). Thông thường, vectơ virut là tương tự với và/hoặc thu được từ virut thường gây nhiễm cho người. Các hạt vectơ virut thích hợp theo khía cạnh này, ví dụ, các hạt vectơ adenovirut (bao gồm virut bất kỳ là hoặc thu được từ virut thuộc adenoviridae), các hạt vectơ virut liên hợp adeno (adeno-associated viral: AAV) hoặc các parvovirut khác và các hạt vectơ parvovirut, các hạt vectơ papillomavirut, các vectơ flavivirut, các vectơ alphavirut, vectơ virut herpes, vectơ virut truyền bệnh đậu, vectơ retrovirut, bao gồm các vectơ lentivirut.

III.D. Phân lập polypeptit GDF15, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của chúng

Polypeptit chứa vùng GDF15 có thể được phân lập bằng cách sử dụng các phương pháp tinh chế protein chuẩn. Polypeptit chứa vùng GDF15 có thể được phân lập từ tế bào đã được thao tác di truyền để biểu hiện polypeptit chứa vùng GDF15, ví dụ tế bào không biểu hiện GDF15 nguyên thể theo cách tự nhiên.

Các phương pháp tinh chế protein có thể được sử dụng để phân lập polypeptit chứa vùng GDF15, cũng như các nguyên liệu kết hợp và các thuốc thử, đã được biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp được lấy làm ví dụ để tinh chế polypeptit chứa vùng GDF15 được cung cấp trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Các phương pháp tinh chế khác có thể là hữu ích để phân lập polypeptit chứa vùng GDF15 có thể được tìm thấy trong tài liệu tham khảo như Bootcov MR, 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:11514-9*, Fairlie WD, 2000, *Gene 254: 67-76.*

IV. Dược phẩm chứa polypeptit GDF15, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của chúng

Dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 được đề xuất. Các dược phẩm polypeptit này có thể chứa lượng có tác dụng điều trị của polypeptit chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 kết hợp với tá dược dược dụng hoặc tá dược chấp nhận được về mặt sinh lý được lựa chọn phù hợp với đường sử dụng. Thuật ngữ "chất mang dược dung" hoặc "chất mang được chấp nhận về mặt sinh lý" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một hoặc nhiều tá dược thích hợp để thực hiện hoặc thúc đẩy sự phân phối monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 vào cơ thể người hoặc đối tượng không phải là người. Thuật ngữ này bao gồm bất kỳ hoặc toàn bộ các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất kháng khuẩn và chất chống nấm, chất đẳng trương và chất làm chậm hấp thu, và các chất tương tự mà tương thích về mặt sinh lý. Ví dụ về các chất mang dược dụng bao gồm một hoặc nhiều trong số nước, nước muối, nước muối đệm phosphat, dextroza, glyxerol, etanol và các chất tương tự, cũng như hỗn hợp của chúng. Trong một số trường hợp, tốt hơn nếu bao gồm các các chất đẳng trương, ví dụ, đường, rượu đa chức, như mannitol, sorbitol, hoặc natri clorua trong dược phẩm. Các chất dược dụng như chất làm ướt hoặc lượng nhỏ các chất phụ gia như chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất bảo quản hoặc chất đệm, mà làm tăng thời gian bán rã hoặc tác dụng của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 này, cũng có thể có tác dụng như, hoặc tạo ra thành phần của, chất mang. Các

chất mang dược dụng chấp nhận được tốt hơn, nếu là không độc với người nhận ở liều và nồng độ được sử dụng.

Dược phẩm có thể chứa (các) tá dược để biến đổi, duy trì hoặc bảo quản, ví dụ, độ pH, nồng độ mol, độ nhớt, độ trong, màu sắc, tính đẳng trương, mùi, sự vô khuẩn, độ ổn định, tốc độ hòa tan hoặc giải phóng, độ hấp thu, hoặc tính thấm của chế phẩm này. Các tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit amin (như glyxin, glutamin, asparagin, arginin, hoặc lysin), các chất chống vi sinh vật, chất chống oxy hóa (như axit ascorbic, natri sulfit, hoặc natrihyđrosulfit), chất đệm (như borat, bicacbonat, Tris-HCl, xitrat, phosphat, hoặc các axit hữu cơ khác), các chất độn (như mannitol hoặc glyxin), chất tạo chelat (như axit etylenediamin tetraaxetic (EDTA)), chất tạo phức (như cafein, polyvinylpyrrolidon, beta-xyclodextrin, hoặc hydroxypropyl-beta-xyclodextrin), chất làm đầy, monosacarit, disacarit, và các hyđrat cacbon khác (như glucoza, mannoza, hoặc dextrin), protein (như albumin huyết thanh tự do, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch), chất tạo màu, chất tạo mùi thơm, và chất pha loãng, chất nhũ hóa, polyme ưa nước (như polyvinylpyrrolidon), polypeptit khối lượng phân tử thấp, các ion đối tạo muối (như natri), các chất bảo quản (như benzalkonium clorua, axit benzoic, axit salixylic, thimerosal, rượu phenetylic, metylparaben, propylparaben, clohexidin, axit sorbic, hoặc hyđroperoxit), dung môi (như glyxerin, propylen glycol, hoặc polyetylen glycol), dẫn xuất rượu của đường (như mannitol hoặc sorbitol), chất treo, chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ướt (như pluronic; PEG; sorbitan este; polysorbat như Polysorbate 20 hoặc Polysorbate 80; Triton; tromethamin; lexitin; cholesterol hoặc tyloxapal), chất làm tăng độ ổn định (như sucroza hoặc sorbitol), chất làm tăng độ trương (như halogenua kim loại kiềm – tốt hơn, nếu là natri hoặc kali clorua – hoặc mannitol sorbitol), tá dược lỏng phân phối, chất pha loãng, chất phụ gia và/hoặc tá dược (xem, ví dụ, REMINGTON: THE SCIENCE và PRACTICE OF PHARMACY, xuất bản lần thứ 19, (1995); Berge và đồng tác giả, J. Pharm. Sci., 6661), 1-19 (1977). Các nguyên tắc phù hợp khác, các phương pháp và các chất khác được mô tả trong, ví dụ, Lieberman và đồng tác giả, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS-DISPERSE SYSTEMS (xuất bản lần thứ 2, tập 3, 1998); Ansel và đồng tác giả, PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS & DRUG DELIVERY SYSTEMS (xuất bản lần thứ 7, 2000); Martindale, THE EXTRA PHARMACOPEIA (xuất bản lần thứ 31), Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES (xuất bản lần thứ 16 đến 20 và tiếp theo); The Pharmacological Basis Of

Therapeutics, Goodman and Gilman, Eds. (xuất bản lần thứ 9.--1996); Wilson and Gisvolds' TEXTBOOK OF ORGANIC MEDICINAL và PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, Delgado và Remers, Eds. (xuất bản lần thứ 10, 1998). Các nguyên tắc bào chế các chế phẩm dược dụng cũng được mô tả trong, ví dụ, Aulton, PHARMACEUTICS: THE SCIENCE OF DOSAGE FORM DESIGN, Churchill Livingstone (New York) (1988), EXTEMPORANEOUS ORAL LIQUID DOSAGE PREPARATIONS, CSHP (1998)).

Dược phẩm tối ưu sẽ được quyết định bởi người có chuyên môn, phụ thuộc vào, ví dụ, đường sử dụng dự kiến, dạng phân phối, và liều mong muốn (xem, ví dụ, Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, *nêu trên*). Các chế phẩm này có thể ảnh hưởng đến trạng thái vật lý, độ ổn định, tốc độ giải phóng *in vivo*, và tốc độ thanh thải *in vivo* của polypeptit GDF15, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của nó.

Tá dược lỏng hoặc chất mang chủ yếu trong dược phẩm có thể có bản chất là nước hoặc không phải là nước. Ví dụ, tá dược lỏng hoặc chất mang thích hợp để tiêm có thể là nước, dung dịch nước muối sinh lý, hoặc dịch não tủy nhân tạo, có thể được bổ sung bằng các nguyên liệu khác phổ biến trong các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Nước muối được đệm trung tính hoặc nước muối được trộn với albumin huyết thanh tự do là các tá dược lỏng được lấy làm ví dụ khác. Các dược phẩm khác được lấy làm ví dụ chứa dung dịch đệm Tris có độ pH khoảng từ 7,0 đến 8,5, hoặc dung dịch đệm axetat có độ pH khoảng từ 4,0 đến 5,5, có thể chứa thêm sorbitol hoặc chất thay thế thích hợp. Theo một phương án của sáng chế, các chế phẩm chứa polypeptit GDF15, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của chúng, có thể được bào chế để bảo quản bằng cách trộn chế phẩm đã chọn có độ tinh khiết mong muốn với các tá dược tùy ý (Remington's PHARMACEUTICAL SCIENCES, *nêu trên*) ở dạng bánh đông khô hoặc dung dịch nước. Ngoài ra, sản phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được bào chế ở dạng đông khô bằng cách sử dụng tá dược thích hợp như sucroza.

Các dược phẩm polypeptit có thể được lựa chọn để phân phối ngoài đường tiêu hóa. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể được chọn để xông hít hoặc để phân phối qua đường tiêu hóa, như đường miệng. Quy trình bào chế các chế phẩm dược dụng này thuộc chuyên môn của lĩnh vực này.

Các thành phần bào chế có mặt ở các nồng độ có thể chấp nhận được với vị trí sử dụng. Ví dụ, các dung dịch đệm được sử dụng để duy trì chế phẩm này ở độ pH sinh lý hoặc ở độ pH thấp hơn một chút, thông thường ở độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 8.

Khi dự định sử dụng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm để sử dụng trong sáng chế có thể ở dạng dung dịch nước không có chất gây sốt, được chấp nhận ngoài đường tiêu hóa chứa polypeptit GDF15 mong muốn, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của chúng, trong tá dược lỏng dược dụng. Tá dược lỏng đặc biệt thích hợp để tiêm ngoài đường tiêu hóa là nước cất vô khuẩn, trong đó polypeptit GDF15, cấu trúc chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 được bào chế ở dạng dung dịch vô trùng, đẳng trương, được bảo quản thích hợp. Dạng bào chế khác có thể bao gồm chế phẩm chứa phân tử mong muốn cùng với chất, như vi cầu tiêm được, các hạt có thể ăn mòn sinh học, các hợp chất polyme (như axit polylactic hoặc axit polyglycolic), hạt, hoặc liposom, mà tạo ra sự giải phóng kiểm soát hoặc kiểm soát duy trì của sản phẩm, sản phẩm này sau đó có thể được phân phối bằng cách tiêm giải phóng chậm. Axit hyaluronic cũng có thể được sử dụng, và có thể có tác dụng kéo dài thời gian duy trì trong hệ tuần hoàn. Các phương tiện thích hợp khác để đưa phân tử mong muốn này vào bao gồm các dụng cụ phân phối thuốc có thể cấy được.

Theo một phương án, dược phẩm này có thể được bào chế để xông hít. Ví dụ, monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được bào chế ở dạng bột khô để xông hít. Các dung dịch xông hít chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 cũng có thể được bào chế cùng với chất đẩy để phân phối dạng khí dung. Vẫn theo một phương án khác, các dung dịch này có thể được phun. Việc sử dụng ở phổi được mô tả thêm trong công bố đơn Quốc tế số WO 94/20069, mô tả việc phân phối các protein được biến đổi hóa học vào phổi.

Cũng được dự định là một số chế phẩm có thể được sử dụng bằng đường miệng. Theo một phương án của sáng chế, monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 được sử dụng theo đường này có thể được bào chế cùng hoặc không cùng với các chất mang thường được sử dụng để tạo ra các dạng liều rắn như viên nén hoặc viên nang. Ví dụ, viên nang có thể được thiết kế để giải phóng phần có hoạt tính của chế phẩm này ở một vị trí trong đường tiêu hóa khi sinh khả dụng được tối đa hóa và sự thoái biến trước tuần hoàn được giảm đến tối thiểu. Các chất bổ sung có thể được đưa vào để tạo thuận lợi cho sự hấp thu monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng

GDF15. Các chất pha loãng, chất tạo mùi thơm, sáp có điểm nóng chảy thấp, dầu thực vật, tá dược trơn, chất tạo huyền phù, chất làm rã viên nén, và tá dược dính cũng có thể được sử dụng.

Dược phẩm khác có thể chứa lượng hữu hiệu của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 trong hỗn hợp với các tá dược không độc mà thích hợp để sản xuất các viên nén. Bằng cách hòa tan các viên nén này trong nước vô khuẩn hoặc tá dược lỏng thích hợp khác, các dung dịch có thể được điều chế ở dạng liều đơn vị. Các tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất pha loãng trơ, như canxi cacbonat, natri cacbonat hoặc bicacbonat, lactoza, hoặc canxi phosphat; tá dược dính như tinh bột, gelatin, hoặc acacia; hoặc tá dược trơn như magie stearat, axit stearic, hoặc bột talc.

Các dược phẩm khác chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 sẽ được biết rõ đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này, bao gồm các chế phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15, ở các dạng bào chế phân phối có kiểm soát hoặc được duy trì. Các kỹ thuật để bào chế nhiều loại phương tiện phân phối có kiểm soát hoặc được duy trì khác, như chất mang liposom, các vi hạt có thể ăn mòn sinh học, hoặc các hạt xốp và các chế phẩm tiêm giải phóng chậm, cũng được biết đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, công bố đơn số WO 93/15722, mô tả sự giải phóng có kiểm soát của các vi hạt polyme xốp để phân phối của các dược phẩm, và Wischke & Schwendeman, 2008, Int. J. Pharm. 364: 298-327, và Freiberg & Zhu, 2004, Int. J. Pharm. 282: 1-18, thảo luận về chế phẩm vi cầu/vi hạt và ứng dụng). Như được mô tả ở đây, gel nước là ví dụ về chế phẩm phân phối có kiểm soát hoặc được duy trì.

Ví dụ bổ sung về các chế phẩm giải phóng duy trì bao gồm các chất nền polyme bán thấm ở dạng các hạt được tạo hình, ví dụ, màng mỏng, hoặc vi nang. Các chất nền giải phóng duy trì có thể bao gồm polyeste, gel nước, polylactit (đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 3,773,919 và đơn yêu cầu cấp patent Châu Âu số 0 058 481), các copolyme của axit L-glutamic và gama etyl-L-glutamat (Sidman và đồng tác giả, 1983, Biopolymers 22: 547-56), poly(2-hydroxyetyl-methacrylat) (Langer và đồng tác giả, 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15: 167-277 và Langer, 1982, Chem. Tech. 12: 98-105), etylen vinyl axetat (Langer và đồng tác giả, như trên) hoặc axit poly-D(-)-3-hydroxybutyric (European Patent No. 0 133 988). Các chế phẩm giải phóng duy trì cũng có thể bao gồm các

liposom, có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ trong các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, Epstein và đồng tác giả, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82: 3688-92; và Patent châu Âu các số 0 036 676, 0 088 046, và 0 143 949.

Dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 để sử dụng trên *in vivo* nên là vô khuẩn. Điều này có thể thực hiện được bằng cách lọc qua màng lọc vô khuẩn. Nếu chế phẩm được làm đông khô, bước tiệt trùng bằng cách sử dụng phương pháp này có thể được thực hiện trước hoặc sau khi làm đông khô hoặc hoàn nguyên. Chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được lưu giữ ở dạng đông khô hoặc trong dung dịch. Thêm vào đó, các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa thường được đặt trong đồ bao gói có nắp vô khuẩn, ví dụ, túi hoặc lọ dung dịch tiêm tĩnh mạch có nút xuyên qua được bằng kim tiêm dưới da.

Khi dược phẩm này đã được bào chế, nó có thể được bảo quản trong các lọ vô khuẩn ở dạng dung dịch, huyền phù, gel, nhũ tương, chất rắn, hoặc bột khử nước hoặc bột đông khô. Các chế phẩm này có thể được bảo quản ở dạng sẵn sàng để sử dụng hoặc ở dạng cần phải hoàn nguyên trước khi sử dụng (ví dụ, được làm đông khô).

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến kit để tạo ra đơn vị sử dụng liều đơn. Mỗi kit này có thể bao gồm cả đồ bao gói thứ nhất chứa protein khô và đồ bao gói thứ hai chứa chế phẩm nước. Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các kit chứa xylanh có một hoặc nhiều ngăn có sẵn thuốc (ví dụ, xylanh chất lỏng và xylanh đông khô).

Lượng hữu hiệu của dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 để sử dụng trong điều trị sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, hoàn cảnh và mục đích điều trị. Do đó, một chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ biết rõ là các mức liều thích hợp để điều trị sẽ thay đổi, phụ thuộc một phần vào phân tử được phân phối, chỉ định mà monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 đang được sử dụng cho nó, đường sử dụng, và kích thước (thể trọng, bề mặt cơ thể, hoặc kích thước cơ quan) và tình trạng (tuổi và tình trạng sức khỏe chung) của bệnh nhân. Theo đó, bác sỹ có thể định lượng liều và thay đổi đường sử dụng để đạt được tác dụng điều trị tối ưu. Liều cụ thể có thể nằm trong khoảng từ 0,1µg/kg đến khoảng 100mg/kg hoặc cao hơn, phụ thuộc vào các yếu tố được đề cập nêu trên. Theo các phương án khác, liều này có thể nằm trong khoảng từ 0,1µg/kg đến khoảng 100mg/kg; hoặc 1µg/kg đến khoảng 100mg/kg; hoặc 5µg/kg, 10µg/kg, 15µg/kg, 20µg/kg, 25µg/kg, 30µg/kg, 35 µg/kg, 40µg/kg,

45µg/kg, 50µg/kg, 55µg/kg, 60µg/kg, 65µg/kg, 70µg/kg, 75µg/kg, 100µg/kg, 200µg/kg hoặc lên đến khoảng 10mg/kg.

Tần số sử dụng liều sẽ phụ thuộc vào các tham số dược động học của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 trong chế phẩm đang được sử dụng. Thông thường, bác sỹ sẽ sử dụng chế phẩm này đến khi đạt được liều gây ra tác dụng mong muốn. Do đó, chế phẩm này có thể được sử dụng như một liều duy nhất, ở dạng hai hoặc nhiều liều (có thể hoặc không thể chứa cùng một lượng phân tử mong muốn) theo thời gian, hoặc ở dạng truyền liên tục bằng dụng cụ cấy hoặc ống thông. Việc tinh chỉnh thêm liều thích hợp này thường được thực hiện bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này và thuộc phạm vi trách nhiệm thường được thực hiện bởi họ. Các liều thích hợp có thể được xác định bằng cách sử dụng số liệu đáp ứng liều thích hợp.

Đường sử dụng các dược phẩm này là theo các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng đường miệng; bằng đường tiêm trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong não (trong nhu mô), trong não thất, trong cơ, trong mắt, trong động mạch, trong rốn, hoặc trong thương tổn; bằng các hệ giải phóng duy trì (cũng có thể được tiêm); hoặc bằng các dụng cụ cấy. Nếu muốn, các chế phẩm này có thể được sử dụng bằng cách tiêm liều lớn hoặc liên tục bằng cách truyền, hoặc bằng dụng cụ cấy.

Ngoài ra hoặc thêm vào đó, chế phẩm này có thể được sử dụng khu trú bằng cách cấy màng, que bông hoặc nguyên liệu thích hợp khác mà phân tử mong muốn được hấp thu hoặc được gói trên đó. Khi dụng cụ cấy được sử dụng, dụng cụ này có thể được cấy vào mô hoặc cơ quan bất kỳ, và việc phân phối phân tử mong muốn có thể bằng cách khuếch tán, liều lớn giải phóng theo thời gian, hoặc sử dụng liên tục.

Để phân phối thuốc, ví dụ, monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15, ở tốc độ xác định trước sao cho nồng độ thuốc có thể được duy trì ở mức nồng độ có tác dụng điều trị mong muốn trong khoảng thời gian kéo dài, nhiều phương pháp khác nhau có thể được sử dụng. Trong một ví dụ, gel nước chứa polyme như gelatin (ví dụ, gelatin bò, gelatin người, gelatin từ nguồn khác) hoặc polyme tự nhiên hoặc polyme được tạo ra bằng cách tổng hợp có thể được sử dụng. Tỉ lệ phần trăm bất kỳ của polyme (ví dụ, gelatin) có thể được sử dụng trong gel nước, như 5, 10, 15 hoặc 20%. Việc lựa chọn nồng độ thích hợp có thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, như profin điều trị mong muốn và profin dược động học của phân tử điều trị.

Ví dụ về các polyme có thể được kết hợp vào gel nước bao gồm polyetylen glycol ("PEG"), polyetylen oxit, polyetylen oxit-co-polypropylen oxit, khối co-polyetylen oxit hoặc các copolyme ngẫu nhiên, polyvinyl alcohol, poly(vinyl pyrrolidinon), poly(axit amin), dextran, heparin, polysacarit, polyete và các chất tương tự.

Một yếu tố khác có thể được xem xét khi tạo ra chế phẩm gel nước là mức độ liên kết chéo trong gel nước và chất liên kết chéo. Theo một phương án, sự liên kết chéo có thể đạt được bằng phản ứng methacryl hóa bao gồm methacrylic anhyđrit. Trong một số trường hợp, mức độ liên kết chéo cao có thể là mong muốn, trong khi trong các trường hợp khác mức độ liên kết chéo thấp hơn có thể được ưu tiên hơn. Trong một số trường hợp, mức độ liên kết chéo cao hơn dẫn đến sự giải phóng kéo dài hơn. Mức độ liên kết chéo cao hơn có thể tạo ra gel nước bền hơn và thời gian thuốc được phân phối kéo dài hơn.

Tỉ lệ bất kỳ của polyme với chất liên kết chéo (ví dụ, methacrylic anhyđrit) có thể được sử dụng để tạo ra gel nước có các đặc điểm mong muốn. Ví dụ, tỉ lệ polyme với chất liên kết chéo có thể là, ví dụ, 8:1, 16:1, 24:1, hoặc 32:1. Ví dụ, khi polyme gel nước là gelatin và chất liên kết chéo là methacrylat, các tỉ lệ methyacrylic anhydrit:gelatin là 8:1, 16:1, 24:1, hoặc 32:1 có thể được sử dụng.

V. Ứng dụng trong điều trị của polypeptit GDF15, cấu trúc chứa polypeptit GDF15 hoặc dạng đột biến của nó

Monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được sử dụng để điều trị, chẩn đoán hoặc cải thiện tình trạng hoặc rối loạn chuyển hóa. Theo một phương án, rối loạn chuyển hóa cần điều trị là bệnh đái tháo đường, ví dụ, đái tháo đường typ 2. Theo một phương án khác, tình trạng hoặc rối loạn chuyển hóa này là bệnh béo phì. Theo các phương án khác, tình trạng hoặc rối loạn chuyển hóa này là bệnh rối loạn lipit máu, bệnh gia tăng nồng độ glucoza, tình trạng gia tăng nồng độ insulin hoặc bệnh thận đái tháo đường. Ví dụ, tình trạng hoặc rối loạn chuyển hóa mà có thể được điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 bao gồm tình trạng, trong đó đối tượng là người có mức nồng độ glucoza máu khi đói là 125mg/dL hoặc cao hơn, ví dụ 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200 hoặc cao hơn 200mg/dL. Mức nồng độ glucoza máu có thể được xác định ở trạng thái ăn no hoặc trạng thái đói, hoặc ngẫu nhiên. Tình trạng hoặc rối loạn

chuyển hóa này cũng có thể bao gồm tình trạng, trong đó đối tượng có nguy cơ cao phát triển thành bệnh chuyển hóa. Đối với bệnh nhân là người, các tình trạng này bao gồm mức nồng độ glucoza khi đói là 100mg/dL. Các tình trạng có thể được điều trị bằng cách sử dụng dược phẩm chứa polypeptit GDF15 đột biến cũng có thể được tìm thấy trong American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes Care-2011, American Diabetes Association, Diabetes Care Vol. 34, No. Supplement 1, S11-S61, 2010.

Trong thực tiễn, bệnh hoặc rối loạn chuyển hóa, như bệnh đái tháo đường typ 2, bệnh gia tăng nồng độ glucoza, tình trạng gia tăng nồng độ insulin, bệnh rối loạn lipit máu, bệnh béo phì hoặc bệnh thận đái tháo đường, có thể được điều trị bằng cách sử dụng liều có tác dụng điều trị của polypeptit GDF15, cấu trúc chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 cho bệnh nhân cần được điều trị. Việc sử dụng có thể được thực hiện như được mô tả ở đây, như bằng cách tiêm trong tĩnh mạch (IV), tiêm trong màng bụng (IP), tiêm dưới da, tiêm trong cơ, hoặc trong miệng ở dạng chế phẩm viên nén hoặc chế phẩm lỏng. Trong một số trường hợp, liều có tác dụng điều trị hoặc liều được ưu tiên hơn của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được xác định bởi bác sỹ. Liều có tác dụng điều trị của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 sẽ phụ thuộc, không kể các yếu tố khác, vào lịch sử dụng thuốc, liều đơn vị của chất được sử dụng, dù monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 này có được sử dụng kết hợp với các chất điều trị khác hay không, tình trạng miễn dịch và sức khỏe của người nhận. Thuật ngữ "liều có tác dụng điều trị" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là lượng monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật, hoặc người đang được tìm ra bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ, hoặc nhà lâm sàng học khác, các đáp ứng này bao gồm cải thiện hoặc làm giảm các triệu chứng bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị, *nghĩa là*, lượng monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 mà tạo ra mức độ có thể quan sát được của một hoặc nhiều đáp ứng sinh học hoặc y học mong muốn, ví dụ, làm giảm mức nồng độ glucoza, insulin, triglyxerit, hoặc cholesterol trong máu; làm giảm thể trọng; hoặc cải thiện sự dung nạp glucoza, sự tiêu hao năng lượng, hoặc sự nhạy cảm với insulin.

Chú ý là liều có tác dụng điều trị của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 cũng có thể thay đổi cùng với kết quả mong muốn. Vì vậy, ví dụ, trong

các trường hợp, trong đó mức nồng độ glucoza huyết thấp hơn được chỉ định thì liều của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 sẽ là cao hơn tương ứng so với liều, trong đó mức nồng độ glucoza huyết tương đối thấp hơn được mong muốn. Ngược lại, trong các trường hợp trong đó mức glucoza máu cao hơn được chỉ định thì liều monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 sẽ là thấp hơn tương ứng so với liều, trong đó mức nồng độ glucoza máu tương đối cao hơn được mong muốn.

Trong nhiều phương án khác nhau, đối tượng là người có mức nồng độ glucoza máu là 100mg/dL hoặc cao hơn có thể được điều trị bằng monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15.

Theo một phương án, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước đo thứ nhất mức nồng độ nền của một hoặc nhiều hợp chất tương thích về chuyển hóa như glucoza, insulin, cholesterol, lipit ở đối tượng. Sau đó, dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 được sử dụng cho đối tượng. Sau thời gian mong muốn, mức nồng độ của một hoặc nhiều hợp chất tương thích về chuyển hóa (ví dụ, glucoza máu, insulin, cholesterol, lipit) ở đối tượng này được đo lại. Sau đó hai mức nồng độ này có thể được so sánh để xác định sự thay đổi tương đối của hợp chất tương thích về chuyển hóa ở đối tượng này. Tùy thuộc vào kết quả của so sánh này, một liều khác của dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được sử dụng để đạt được mức nồng độ mong muốn của một hoặc nhiều hợp chất tương thích về chuyển hóa.

Chú ý là dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 có thể được đồng sử dụng với một hợp chất khác. Sự tương đồng và các đặc tính của hợp chất được sử dụng cùng với monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 sẽ phụ thuộc vào bản chất của bệnh cần được điều trị hoặc cải thiện. Danh sách không giới hạn về ví dụ về các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với dược phẩm chứa monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15 bao gồm rosiglitizon, pioglitizon, repaglinit, nateglitinit, metformin, exenatit, stiagliptin, pramlintit, glipizit, glimepriridеacarboza, và miglitol.

VI. Kit

Sáng chế cũng đề xuất các kit để thực hành các phương pháp đã được mô tả. Các kit này có thể bao gồm dược phẩm như các dược phẩm được mô tả ở đây, bao gồm các

axit nucleic mã hóa các peptit hoặc protein được đề xuất ở đây, các vectơ và tế bào chứa các axit nucleic này, và các dược phẩm chứa các hợp chất chứa axit nucleic này, mà có thể được cung cấp trong đồ bao gói vô khuẩn. Tùy ý, hướng dẫn sử dụng dược phẩm được đề xuất để điều trị rối loạn chuyển hóa cũng có thể được đưa vào hoặc sẵn có cho bệnh nhân hoặc người cung cấp dịch vụ y tế.

Theo một khía cạnh, kit chứa (a) dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của monome hoặc multime chứa polypeptit có vùng GDF15; và (b) một hoặc nhiều đồ bao gói cho dược phẩm này. Kit này cũng có thể chứa hướng dẫn sử dụng chúng; các hướng dẫn này có thể được thay đổi cho phù hợp với rối loạn chuyển hóa chính xác đang được điều trị. Hướng dẫn này có thể mô tả việc sử dụng và bản chất của nguyên liệu được cung cấp trong kit này. Theo một số phương án, kit này bao gồm hướng dẫn cho bệnh nhân thực hiện việc sử dụng để điều trị rối loạn chuyển hóa, như tình trạng gia tăng nồng độ glucoza, tình trạng gia tăng nồng độ insulin, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường, bệnh rối loạn lipit máu hoặc bệnh thận đái tháo đường.

Các hướng dẫn có thể được in trên cơ chất, như giấy hoặc nhựa, v.v... và có thể có mặt trong kit dưới dạng lồng vào trong gói, trên nhãn của đồ bao gói của kit hoặc các thành phần của kit (ví dụ, kết hợp với bao bì), v.v.... Theo các phương án khác, các hướng dẫn này là ở dạng file dữ liệu lưu trữ điện tử nằm trong vật ghi lưu trữ đọc được bằng máy tính thích hợp, ví dụ, CD-ROM, đĩa mềm, v.v... Vẫn trong các phương án khác, hướng dẫn sử dụng thực tế không có trong kit, nhưng phương tiện để có được hướng dẫn sử dụng từ nguồn từ xa, như qua mạng internet, được cung cấp. Ví dụ về phương án này là kit bao gồm địa chỉ web mà tại đó hướng dẫn sử dụng có thể xem được và/hoặc từ đó hướng dẫn sử dụng này có thể được tải xuống.

Thường sẽ mong muốn rằng một số hoặc toàn bộ các thành phần của kit được đóng gói trong bao bì thích hợp để duy trì sự vô khuẩn. Các thành phần của kit có thể được đóng gói trong một bộ phận bao gói kit để tạo thành một đơn vị duy nhất, dễ sử dụng, trong đó bộ phận bao gói kit này, ví dụ, hộp hoặc cấu trúc tương tự, có thể hoặc không phải là đồ bao gói kín khí, ví dụ, để bảo quản chặt chẽ hơn sự vô khuẩn của một số hoặc toàn bộ các thành phần của kit này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây, bao gồm các thử nghiệm và kết quả đạt được, được cung cấp chỉ với mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1

Điều chế các phân tử Fc-GDF15

Các dung hợp GDF15 với knob/holeFc, HemiFc, các trình tự cặp tích điện (delHinge)Fc và các trình tự cặp tích điện (delHinge) kẹp xystein Fc được biểu hiện ổn định trong dòng tế bào CHO-K1 được làm cho thích hợp với dạng huyền phù, không chứa huyết thanh. Các phân tử GDF15-Fc được tách dòng vào vectơ biểu hiện ổn định chứa gen kháng puromyxin trong khi các chuỗi Fc được tách dòng vào vectơ biểu hiện chứa hygromyxin (Selexis, Inc.). Các plasmit này được chuyển nhiễm với tỉ lệ 1:1 bằng cách sử dụng lipofectamin LTX và các tế bào được chọn lọc 2 ngày sau khi chuyển nhiễm trong môi trường sinh trưởng độc quyền chứa 10ug/ml puromyxin và 600ug/ml hygromyxin. Môi trường được thay đổi 2 lần mỗi tuần trong quá trình chọn lọc. Khi các tế bào đạt đến khả năng sống sót khoảng 90%, chúng được tăng số lượng để tiến hành sản xuất bằng phương pháp nuôi cấy bổ sung cơ chất. Các tế bào được gieo ở mật độ 1e6/ml trong môi trường sản xuất độc quyền và được bổ sung cơ chất vào ngày 3, 6, và 8. Môi trường đã điều ẩm (conditioned medium: CM) được tạo ra bởi các tế bào đã được thu hoạch vào ngày thứ 10 và được gạn. Khả năng sống sót ở giai đoạn cuối cùng thường là trên 90%.

Môi trường đã điều ẩm, gạn Fc-GDF15 được tinh chế bằng cách sử dụng quy trình sắc ký hai bước. Xấp xỉ 5L CM được sử dụng trực tiếp cho cột GE MabSelect SuRe mà đã được cân bằng trước đó với nước muối đệm phosphat (Phosphate Buffered Saline: PBS) Dulbecco. Protein đã liên kết trải qua 3 bước rửa: thứ nhất, 3 thể tích cột (column volume: CV) PBS; tiếp theo, 1 CV Tris 20mM, natri clorua 100mM, độ pH=7,4; và cuối cùng, 3CV L-arginin 500mM, độ pH=7,5. Các bước rửa này loại bỏ các thành phần môi trường không liên kết hoặc liên kết yếu và các tạp chất tế bào chủ. Sau đó, cột này được cân bằng lại bằng 5 CV Tris 20mM, natri clorua 100mM ở độ pH=7,4, dẫn đến độ hấp thụ UV trở về đường cơ sở. Protein mong muốn được rửa giải bằng axit axetic 100mM ở độ pH=3,6 và được gom lại thành một lượng lớn. Lượng gộp

protein này được chuẩn độ nhanh đến độ pH nằm trong khoảng từ 5,0 đến 5,5 bằng Tris-HCl 1M, độ pH=9,2.

Tiếp theo lượng gộp protein đã được điều chỉnh độ pH được nạp lên cột GE SP Sepharose HP mà đã được cân bằng trước đó bằng MES 20mM ở độ pH=6,0. Sau đó protein đã liên kết được rửa bằng 5 CV dung dịch đệm cân bằng, và cuối cùng được rửa giải qua 20 CV, građien tuyến tính 0 đến 50% của dung dịch natri clorua từ 0 đến 400mM trong MES 20mM ở độ pH=6,0. Các phân đoạn được thu gom trong quá trình rửa giải và được phân tích bằng sắc ký loại cỡ (Superdex 200) để xác định các phân đoạn thích hợp để gộp lại cho sản phẩm đồng nhất. Sắc ký SP HP loại bỏ các tạp chất liên quan đến sản phẩm như Fc tự do, các chủng kèm theo, và multime Fc-GDF15.

Sau đó, lượng gộp SP HP được đổi dung dịch đệm thành natri axetat 10mM, 5% prolin, độ pH=5,2 bằng cách thẩm tách. Nó được cô đặc đến xấp xỉ 15mg/ml bằng cách sử dụng thiết bị ly tâm ngưỡng khối lượng phân tử 10 kilo-Dalton Sartorius Vivaspin 20. Cuối cùng, nó được lọc vô khuẩn và dung dịch tạo thành chứa các phân tử Fc-GDF15 đã tinh chế được bảo quản ở 5°C. Các sản phẩm cuối cùng được đánh giá về độ tương đồng và tinh khiết bằng cách sử dụng phân tích phổ khối lượng, điện di natri dodexyl sulfat polyacrylamit và sắc ký lỏng hiệu năng cao loại cỡ.

Phương pháp tinh chế đã mô tả nêu trên được sử dụng để tinh chế các protein dung hợp DhMonoFc-GDF15. Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng việc thêm đột biến H6D vào DhMonoFc-GDF15 tạo ra các khối kết tập hòa tan được trong dung dịch rửa giải SP. Do đó, quy trình tinh chế DhMonoFc-GFF15(H6D) bao gồm bước SEC bổ sung (Superdex 200 với phosphat 20mM, NaCl 250mM, độ pH=6,8), sau đó là bước nạp lên Q-sepharose HP và rửa giải bằng građien NaCl từ 0 đến 0,6M trong Tris 20mM, độ pH=8,5.

Ví dụ 2

Tổng hợp các phân tử GDF15-HSA và DhMonoFc

Các phân tử dung hợp GDF15 với các trình tự HSA và DhMonoFc được biểu hiện bền vững trong các tế bào CHO-S (Invitrogen). Đối với mỗi cấu trúc sản sinh các homođime, trình tự mã hóa được tách dòng vào vectơ biểu hiện ổn định chứa gen kháng puromyxin (Selexis, Inc.). Trong trường hợp của heterođime HSA-$(G_4S)_4$-GDF15:GDF15, trình tự dung hợp HSA-$(G_4S)_4$-GDF15 được tách dòng vào vectơ biểu

hiện chứa gen kháng puromyxin và trình tự GDF15 được tách dòng vào vectơ biểu hiện chứa gen kháng hygromyxin. Các tế bào CHO-S mẹ được duy trì trong môi trường CD-CHO (Invitrogen) được bổ sung L-glutamin 8mM và được chuyển nhiễm bằng 4µg ADN plasmit bằng cách sử dụng kit chuyển nhiễm Lipofectamine LTX (Invitrogen) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trong trường hợp của heterođime HSA-$(G_4S)_4$-GDF15:GDF15, hai plasmit được trộn ở tỉ lệ 1:1 trước khi chuyển nhiễm. Các dòng tế bào ổn định được chọn lọc bằng cách sử dụng puromyxin 10µg/ml (homođime) hoặc puromyxin 10µg/ml cộng với hygromixin 400µg/ml (heterođime). Sau khi phục hồi, các dòng tế bào CHO-S ổn định đã được xác định khả năng sống sót là >90% bằng cách sử dụng máy đếm tế bào, được phát triển và được sử dụng để làm giống cho quy trình nuôi cấy theo mẻ trong bình lắc thót cổ hoặc cho quy trình nuôi cấy theo mẻ có bổ sung cơ chất trong bình phản ứng sinh học WAVE (GE Healthcare). Cả hai quy trình này đều được gieo giống với mật độ 1e6 tế bào sống/ml trong môi trường nuôi cấy. Các quy trình nuôi cấy theo mẻ được thu hoạch bằng cách ly tâm vào ngày thứ 6, trong khi các quy trình nuôi cấy mẻ có bổ sung cơ chất được bổ sung cơ chất vào ngày thứ 3, 6, và 8. CM được sản sinh bởi các tế bào được thu hoạch bằng cách ly tâm vào ngày thứ 10 và được gạn.

Các protein dung hợp HSA-GDF15 được tinh chế từ môi trường đã được gạn bằng cách sử dụng hai bước sắc ký. Môi trường đã gạn chứa protein dung hợp HSA-GDF15 được sử dụng cho cột Cibracon Blue Sepharose HP mà đã được cân bằng với phosphat 20mM, NaCl 150mM, độ pH=7,4. Tiếp theo, cột này được rửa bằng dung dịch đệm cân bằng đến khi đạt được mức cực tím (ultraviolet: UV) đường cơ sở. Sản phẩm và tạp chất được rửa giải bằng phosphat 20mM, dung dịch đệm NaCl 2M và các dung dịch rửa giải được thu gom và sau đó được phân tích bằng SDS-PAGE được nhuộm bằng Coomasie (điện di gel natri dodexyl sulfat polyacrylamit) để xác định phân đoạn rửa giải nào chứa polypeptit di chuyển với khối lượng phân tử protein dung hợp HSA-GDF15 đã được dự đoán. Sau bước Blue Sepharose, các phân đoạn được gom lại chứa sản phẩm được thẩm tách qua Tris 10mM, độ pH=8,0. Bước thẩm tách cho phép liên kết protein dung hợp HSA-GDF15 khi được sử dụng cho nhựa sắc ký trao đổi anion. Bước sắc ký cuối cùng là Q-Sepharose HP sử dụng građien tuyến tính (NaCl 0 đến 0,6M trong Tris 10mM ở độ pH=8,0) để rửa giải protein dung hợp đã liên kết. Dung dịch rửa giải từ Q-Sepharose HP được thu gom dưới dạng các phân đoạn và sau đó được phân

tích bằng SDS-PAGE và sắc ký loại cỡ phân tích để xác định phân đoạn thích hợp để gộp lại. LCMS và SDS-PAGE được chạy để xác nhận sự tương đồng của mỗi protein. Phần gộp thu được được thay đổi dung dịch đệm bằng cách thẩm tách vào Natri axetat 10mM, sucroza 9% ở độ pH=4,5, được lọc vô khuẩn và cuối cùng được bảo quản ở 5°C hoặc làm đông lạnh.

Các protein dung hợp DhMonoFc-GDF15 được tinh chế như đã đề cập nêu trên trong ví dụ 2 cho các protein dung hợp Fc-GDF15 khác.

Ví dụ 3

Tác dụng ức chế tiêu thụ thức ăn ở chuột ob/ob ăn nhiều bởi polypeptit GDF15 dung hợp Fc và polypeptit GDF15 dung hợp HSA

GDF15 làm giảm lượng thức ăn tiêu thụ ở chuột ob/ob ăn nhiều, và thử nghiệm tiêu thụ thức ăn được sử dụng để đánh giá hiệu quả của các dạng tương tự GDF15 khác nhau. Vì thời gian bán rã của polypeptit GDF15 của người ở chuột được quan sát thấy là xấp xỉ 3 giờ, chiến lược dung hợp Fc được sử dụng để kéo dài thời gian bán rã protein. Nhiều multime khác nhau chứa polypeptit có vùng GDF15 được tạo ra và được phân tích hoạt tính *in vivo*, bằng cách đưa multime này vào chuột ob/ob ăn nhiều bị khuyết tật leptin, và đo khả năng ức chế tiêu thụ thức ăn của multime cụ thể chứa polypeptit có vùng GDF15 ở các động vật này. Multime chứa polypeptit có vùng GDF15 cần được thử nghiệm được tiêm dưới da vào chuột ob/ob 7-8 tuần tuổi (Jackson Laboratory) trong khoảng thời gian 4-5 giờ chiều vào ngày 0. Các động vật được chuyển vào lồng sau khi tiêm, tại đó lượng thức ăn đã được đo trước, và lượng thức ăn tiêu thụ được đo trong khoảng thời gian 9-10 giờ sáng vào ngày tiếp theo.

Kết quả của các thử nghiệm điển hình được cung cấp trong Fig. 6 đến 53. Các thử nghiệm này chứng minh là multime chứa các vùng GDF15 đã được mô tả gây ra tác dụng làm giảm tiêu thụ thức ăn ở chuột ob/ob, với hiệu quả cao hơn so với các multime là homođime hGDF15 nguyên thể trưởng thành.

Ví dụ 4

Tác dụng thường xuyên của các cấu trúc GDF15 ở chuột DIO

Một số multime chứa vùng GDF15 được sử dụng thường xuyên và dưới da cho chuột DIO, một lần mỗi tuần. Các cấu trúc này thể hiện tác dụng trong việc cải thiện

nhiều tham số chuyển hóa khác nhau, bao gồm thể trọng, các mức nồng độ glucoza máu và khả năng dung nạp glucoza, mức nồng độ insulin huyết thanh, mức nồng độ cholesterol huyết thanh, mức nồng độ triglyxerit huyết thanh và khả năng dung nạp lipit bằng đường miệng.

Ví dụ 5

Hoạt tính in vivo của các cấu trúc GDF15

Chuột đực C57Bl/6 được cho ăn chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao 60% trong 15 tuần và được chia thành các nhóm điều trị khác nhau sao cho mỗi nhóm có cùng mức thể trọng, mức nồng độ glucoza, insulin, triglyxerit và cholesterol trước điều trị. Các động vật được sử dụng liều dưới da với protein hoặc dung dịch đệm tá dược lỏng hàng tuần trong 5 tuần. Ba mức liều khác nhau được lựa chọn cho các protein này: 10, 1, 0,1nmol/kg, tương đương với 1,25, 0,125, 0,0125mg/kg. Các thử nghiệm được thực hiện trong 5 tuần, với liều cuối cùng vào ngày 28.

Khối lượng được đo hàng tuần trong 5 tuần điều trị và nghỉ thuốc. Một thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng (One oral glucose tolerance test: OGTT) được thực hiện vào thời điểm 2 tuần sau khi tiêm protein lần thứ nhất ở động vật bị bỏ đói trong 4 giờ. Một thử nghiệm dung nạp glucoza qua đường miệng (OGTT) khác được thực hiện vào thời điểm 5 tuần sau khi tiêm protein lần thứ nhất ở động vật bị bỏ đói trong 16 giờ. Trong OGTT, các động vật được sử dụng bằng đường miệng dung dịch glucoza 2g/kg, và các mức nồng độ glucoza được đo bằng máy đo đường huyết AlphaTRAK (Abbott) ở 0, 15, 30, 60, 120 phút. Diện tích dưới đường cong (AUC) của các mức nồng độ glucoza trong OGTT được tính toán để so sánh khả năng dung nạp glucoza của các nhóm điều trị khác nhau. Các mẫu huyết thanh được thu gom ở tuần thứ 3 sau khi tiêm protein lần thứ nhất và được sử dụng để đo mức nồng độ insulin, triglyxerit và cholesterol, cũng như các mức nồng độ của các chỉ số thử nghiệm. Các mức nồng độ insulin được đo bằng cách sử dụng kit thử nghiệm miễn dịch (Alpco). Các mức nồng độ triglyxerit và cholesterol được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm enzym (Wako).

Các kết quả được thể hiện trong các Fig. 54-59 (dấu hoa thị thể hiện ý nghĩa thống kê). Các thử nghiệm này chứng minh là multime chứa các vùng GDF15 đã được mô tả làm giảm AUC của các mức nồng độ glucoza trong OGTT (Fig. 55 và 59), làm

giảm thể trọng (Fig. 54), làm giảm các mức nồng độ insulin (Fig. 56), làm giảm nồng độ cholesterol (Fig. 58) và làm giảm nồng độ triglyxerit (Fig. 57).

Ví dụ 6

Độ ổn định nhiệt của các cấu trúc GDF15

Độ ổn định nhiệt của các cấu trúc GDF15 đã chọn được đánh giá bằng phương pháp đo nhiệt lượng quét vi sai trên hệ thống MicroCal Capillary VP-DSC, trong đó sự chênh lệch nhiệt độ giữa tế bào tham chiếu và tế bào mẫu thử được đo liên tục, và được hiệu chỉnh thành các đơn vị công suất. Kênh số liệu này được gọi là tín hiệu DP, hoặc công suất vi sai giữa tế bào tham chiếu và tế bào mẫu thử. Tình trạng không cuộn gấp của phân tử protein thể hiện bằng sự chuyển hóa thu nhiệt trên biểu đồ nhiệt DSC, và có thể được đặc trưng bởi điểm giữa chuyển hóa nhiệt (Tm). Các mẫu thử được gia nhiệt từ 10°C đến 100°C ở tốc độ gia nhiệt là 60°C/giờ. Thời gian trước khi quét là 15 phút và thời gian lọc là 10 giây. Các nồng độ được sử dụng trong các thử nghiệm DSC là khoảng 1,0mg/ml. Phân tích số liệu để hiệu chỉnh đường cơ sở và xác định các trị số Tm được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm MicroCal Origin 7.

Cụ thể là, đime là DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+) được so sánh với đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+); đime là DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+) được so sánh với đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+); đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C) được so sánh với đime là Dh3CpmFc(-) (Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C); và đime là DhCpmFc(-) (Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C) được so sánh với đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)(S354C). Các kết quả được thể hiện trong Fig. 61. Các thử nghiệm này chứng minh là các vùng "Dh3CpmFc" cho độ ổn định cao hơn so với các vùng "DhCpmFc" tương ứng.

Ví dụ 7

Phân tích khả năng liên kết thụ thể Fcγ

Các cấu trúc GDF15 đã chọn được phân tích về hoạt tính liên kết của chúng với thụ thể Fcγ trên BIA3000. Mỗi thụ thể Fcγ được giữ trên bề mặt CM5 được phủ kháng thể kháng his (RL bị giữ ~ 200 RU). Các cấu trúc GDF15 được pha loãng trong 250nM

trong dung dịch đệm mẫu (BSA 0,1mg/ml, P20 0,005%, PBS). Mỗi cấu trúc GDF15 được tiêm qua bề mặt thụ thể Fcγ bắt giữ kháng thể kháng his ở tốc độ 50µl/phút trong 3 phút. Sau khi phân ly 5 phút trong dung dịch đệm chạy thiết bị (P20 0,005% trong PBS), mỗi bề mặt thụ thể Fcγ được tái tạo bằng cách tiêm glyxin 8mM, độ pH=1,5, NaCl 1M trong 30 giây, sau đó tiêm Glyxin 10mM, độ pH=1,5 trong 30 giây. Các gam cảm biến thu được được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm BIAcore BIAEvaluation (v. 4.1). Phản ứng liên kết theo đơn vị RU được đọc ở thời điểm 10 giây trước khi kết thúc tiêm.

Cụ thể là, FcγRI, FcγRIIIA và FcγRIIA được xác định đối với đime là DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+), đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3): DhCpmFc(+)(S354C); đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3); đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3)-Dh3CpmFc(+)(S354C); đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D); và đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C). Các kết quả được thể hiện trong Fig. 60. Các thử nghiệm này chứng minh là các vùng "Dh3CpmFc" gần như loại bỏ sự liên kết FcγRI, FcγRIIIA và FcγRIIA.

Mặc dù sáng chế được mô tả theo nhiều phương án khác nhau, nhưng cần phải hiểu rằng các biến đổi và cải biến sẽ xảy ra đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Do đó, dự định rằng bộ yêu cầu bảo hộ kèm theo sẽ bao hàm toàn bộ các biến đổi tương đương thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ của sáng chế. Thêm vào đó, các đề mục của các phần được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích tổ chức sắp xếp và không được dự định làm giới hạn đối tượng được mô tả.

Toàn bộ tài liệu tham khảo được trích dẫn trong đơn này cốt được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với mục đích bất kỳ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein dung hợp chứa vùng GDF15 và miền Fc, trong đó miền Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 220 hoặc SEQ ID NO: 220 có đột biến tyrosin thành xystein ở vị trí 113.

2. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó vùng GDF15 chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 hoặc 55.

3. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó vùng GDF15 và miền Fc được liên kết bằng thành phần liên kết polypeptit.

4. Protein dung hợp theo điểm 3, trong đó thành phần liên kết polypeptit chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 hoặc 128.

5. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó protein dung hợp chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 222, 225, 229 hoặc 232.

6. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó protein dung hợp này chứa hai hoặc nhiều hơn hai miền Fc.

7. Đime chứa (i) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 và miền Fc thứ nhất, trong đó miền Fc chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 220 hoặc SEQ ID NO: 220 có đột biến tyrosin thành xystein ở vị trí 113 và (ii) protein thứ hai chứa miền Fc.

8. Đime theo điểm 7, trong đó miền Fc thứ hai chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO:16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 hoặc 302.

9. Đime theo điểm 7, trong đó vùng GDF15 chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 và 55.

10. Đime theo điểm 7, trong đó vùng GDF15 và miền Fc thứ nhất được liên kết bởi thành phần liên kết polypeptit.

11. Đime theo điểm 10, trong đó thành phần liên kết polypeptit chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 hoặc 128.

12. Đime theo điểm 7, trong đó polypeptit thứ nhất chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 222, 225, 229 hoặc 232.

13. Đime theo điểm 7, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết không theo kiểu cộng hóa trị.

14. Đime theo điểm 7, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết theo kiểu cộng hóa trị.

15. Đime theo điểm 14, trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất và thứ hai được liên kết cộng hóa trị qua liên kết đisulfua giữa các miền Fc tương ứng của chúng.

16. Tetrame chứa (i) đime thứ nhất và (ii) đime thứ hai, trong đó đime thứ nhất và thứ hai độc lập gồm đime chứa (a) chuỗi polypeptit thứ nhất chứa vùng GDF15 và miền Fc thứ nhất, trong đó miền Fc thứ nhất chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 220 hoặc SEQ ID NO: 220 có đột biến tyrosin thành xystein ở vị trí 113, và (b) chuỗi polypeptit thứ hai chứa miền Fc thứ hai, và trong đó chuỗi polypeptit thứ nhất của đime thứ nhất được liên kết với chuỗi polypeptit thứ nhất của đime thứ hai qua liên kết đisulfua giữa các chuỗi giữa các vùng GDF15 tương ứng của chúng.

17. Tetrame theo điểm 16, trong đó miền Fc thứ hai của đime thứ nhất, của đime thứ hai, hoặc của cả đime thứ nhất và đime thứ hai chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 16, 22, 28, 29, 33, 35, 38, 48, 85, 91, 106, 132, 141, 148, 155, 162, 169, 176, 183, 192, 199, 206, 213, 220, 227, 233, 236, 268, 275, 281, 282, 283, 284, 285,

286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301 hoặc 302.

18. Tetrame theo điểm 16, trong đó vùng GDF15 của chuỗi polypeptit thứ nhất của đime thứ nhất chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 4, 8, 12, 25, 52 hoặc 55.

19. Tetrame theo điểm 16, trong đó vùng GDF15 và miền Fc thứ nhất của đime thứ nhất, của đime thứ hai, hoặc của cả đime thứ nhất và đime thứ hai được liên kết bởi thành phần liên kết polypeptit.

20. Tetrame theo điểm 19, trong đó thành phần liên kết polypeptit chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 hoặc 128.

21. Tetrame theo điểm 16, trong đó polypeptit thứ nhất của đime thứ nhất chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 222, 225, 229 hoặc 232.

22. Tetrame theo điểm 16, trong đó polypeptit thứ nhất của đime thứ hai chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 222, 225, 229 hoặc 232.

23. Protein dung hợp theo điểm 1, trong đó vùng GDF15 chứa trình tự axit amin giống ít nhất khoảng 85% với SEQ ID NO: 4, 8 hoặc 12.

24. Protein dung hợp theo điểm 23, trong đó vùng GDF15 chứa trình tự axit amin giống ít nhất khoảng 85% với SEQ ID NO: 12 và chứa đột biến ở vị trí 3.

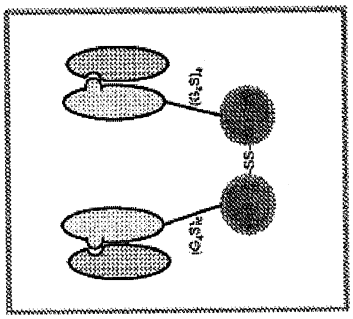
25. Protein dung hợp theo điểm 24, trong đó đột biến ở vị trí 3 là đột biến N3Q.

26. Protein dung hợp theo điểm 25, trong đó vùng GDF15 và miền Fc được liên kết bởi thành phần liên kết polypeptit.

27. Protein dung hợp theo điểm 26, trong đó thành phần liên kết polypeptit chứa trình tự axit amin được nêu trong SEQ ID NO: 18, 30, 34, 40, 58, 61, 64, 69, 72, 75, 78, 113, 116, 119, 122, 125 hoặc 128.

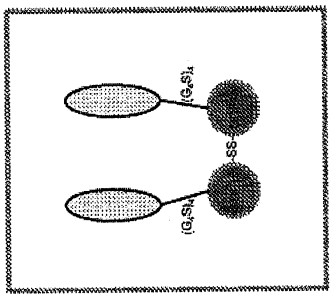
1/61

Fig. 1



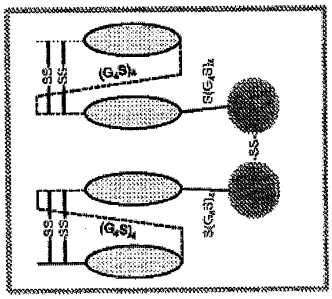
2/61

Fig. 2



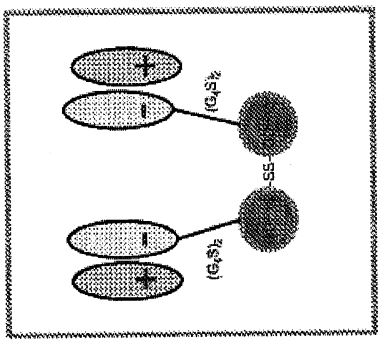
3/61

Fig. 3



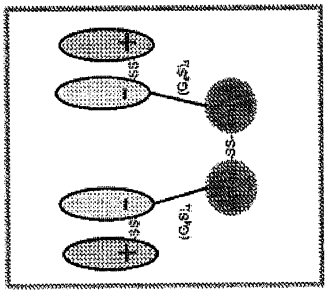
4/62

Fig. 4



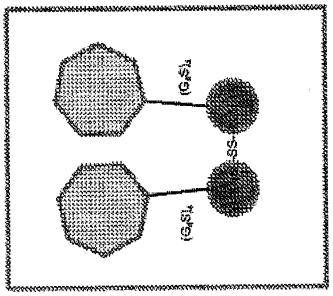
5/61

Fig. 5



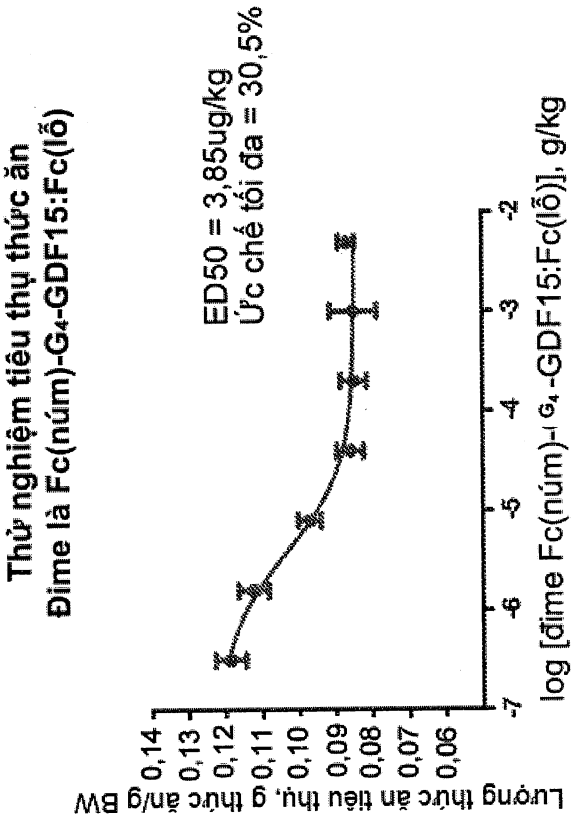
6/61

Fig. 6



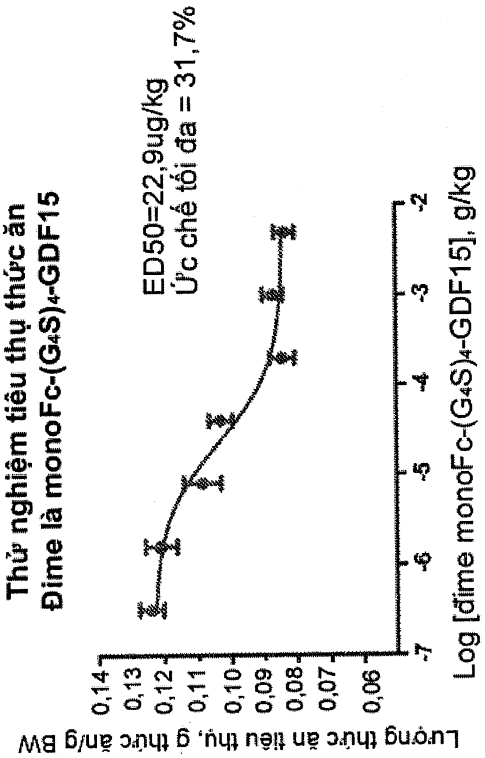
7/61

Fig. 7


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Fc(núm)-G4-GDF15:Fc(lỗ)
ED50 = 3,85ug/kg
Ức chế tối đa = 30,5%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime Fc(núm)-I G4-GDF15:Fc(lỗ)], g/kg

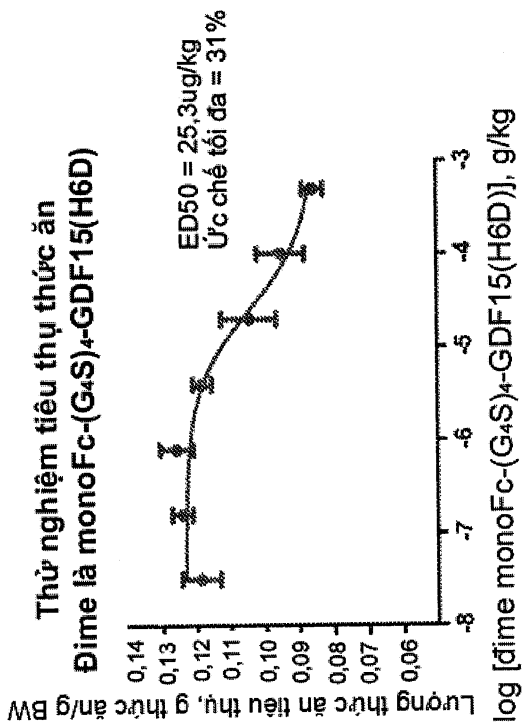
8/61

Fig. 8


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là monoFc-(G4S)4-GDF15
ED50=22,9ug/kg
Ức chế tối đa = 31,7%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
Log [đime monoFc-(G4S)4-GDF15], g/kg

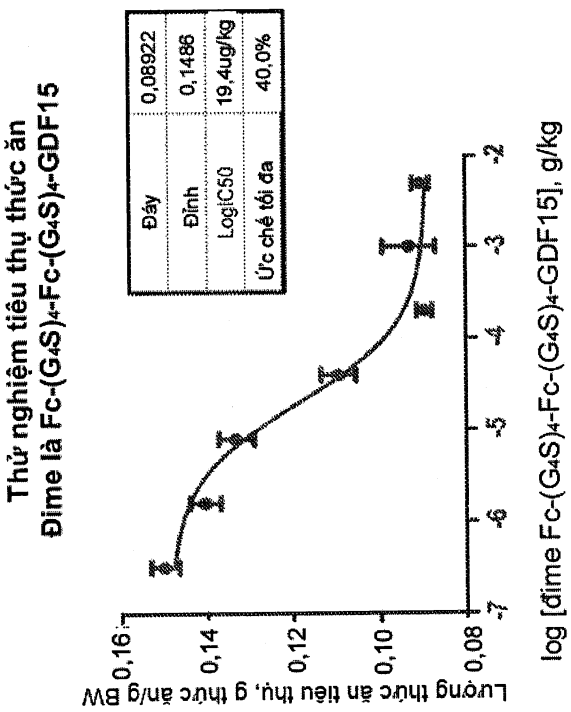
9/61

Fig. 9


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là monoFc-(G4S)4-GDF15(H6D)
ED50 = 25,3ug/kg
Ức chế tối đa = 31%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-8
-7
-6
-5
-4
-3
log [đime monoFc-(G4S)4-GDF15(H6D)], g/kg

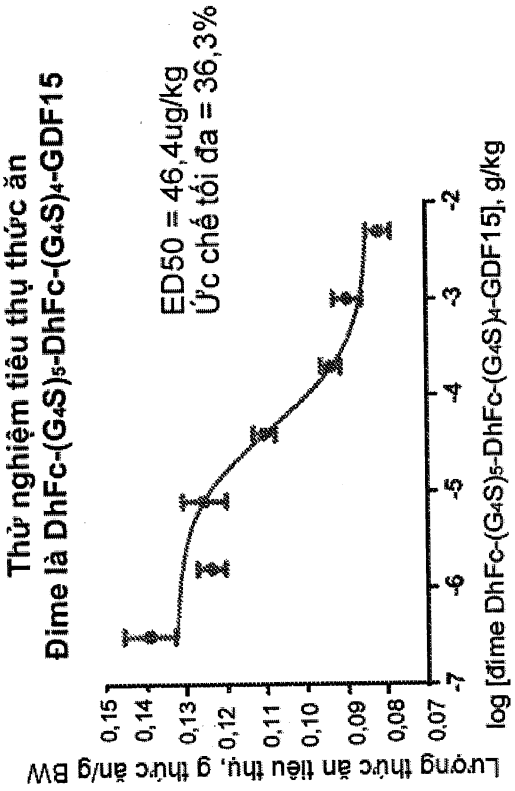
10/61

Fig. 10


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Fc-(G4S)4-Fc-(G4S)4-GDF15
Đáy 0,08922
Đỉnh 0,1486
LogIC50 19,4ug/kg
Ức chế tối đa 40,0%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime Fc-(G4S)4-Fc-(G4S)4-GDF15], g/kg

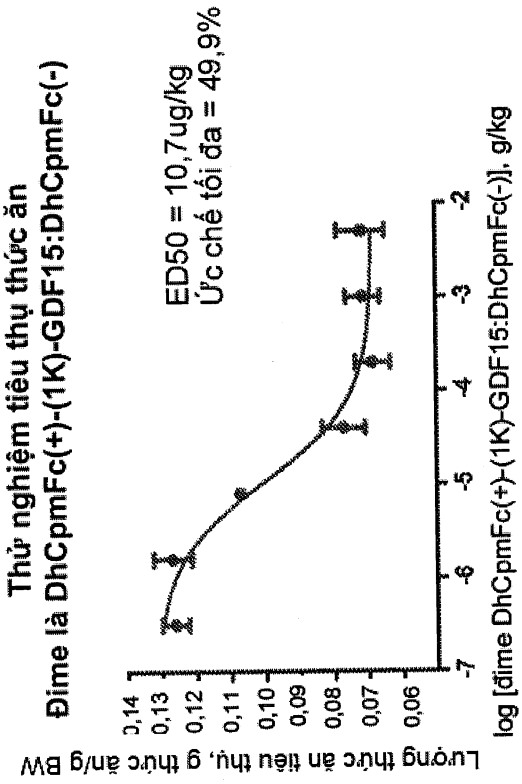
11/61

Fig. 11


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhFc-(G4S)5-DhFc-(G4S)4-GDF15
ED50 = 46,4ug/kg
Ức chế tối đa = 36,3%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhFc-(G4S)5-DhFc-(G4S)4-GDF15], g/kg

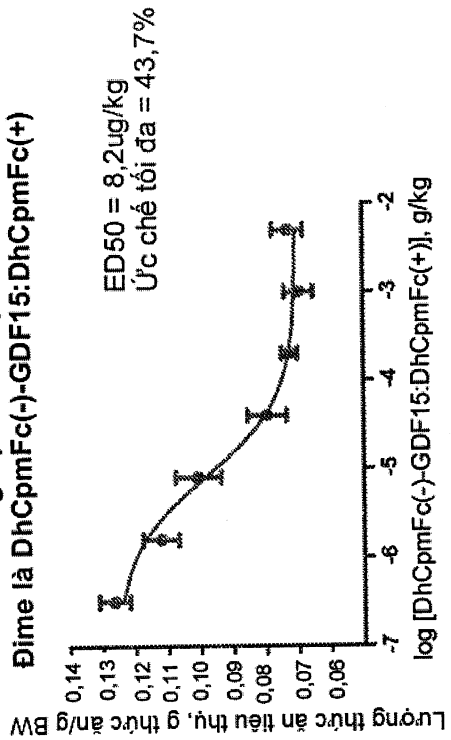
12/61

Fig. 12


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)
ED50 = 10,7ug/kg
Ức chế tối đa = 49,9%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(+)-(1K)-GDF15:DhCpmFc(-)], g/kg

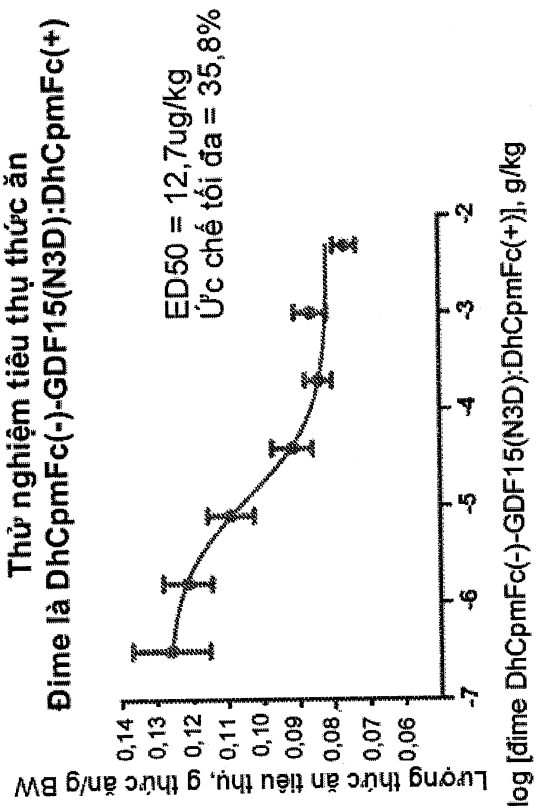
13/61

Fig. 13


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 8,2ug/kg
Ức chế tối đa = 43,7%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [DhCpmFc(-)-GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

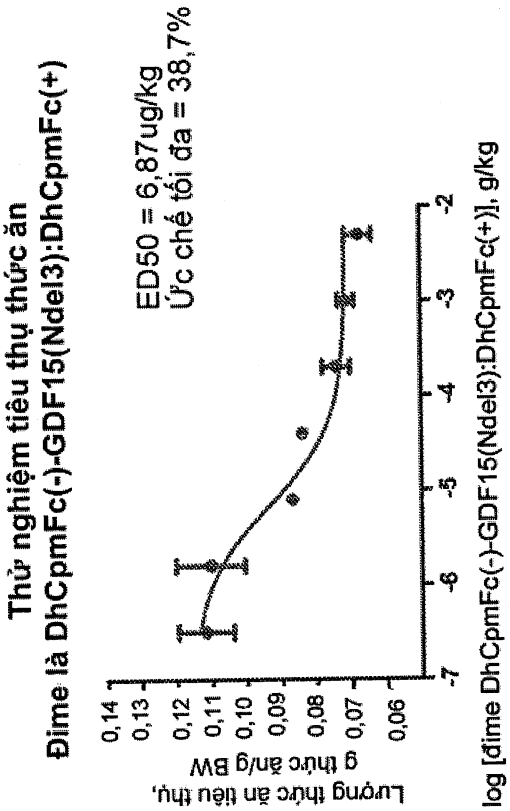
14/61

Fig. 14


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)
ED50 = 12,7ug/kg
Ức chế tối đa = 35,8%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)], g/kg

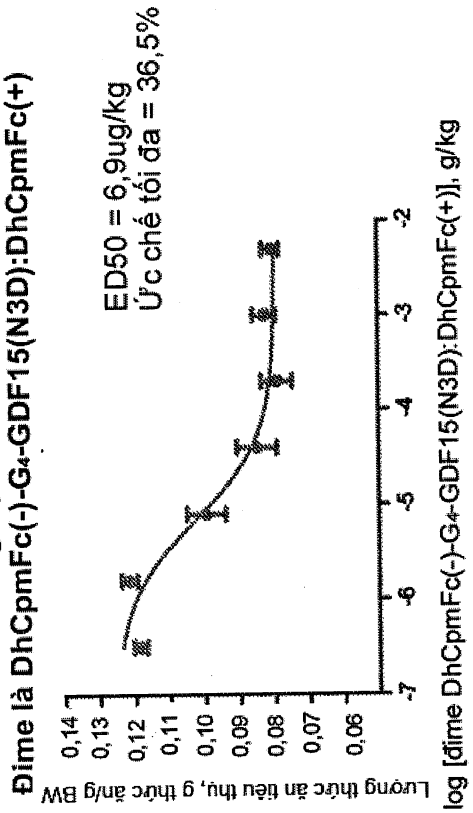
15/61

Fig. 15


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)
ED50 = 6,87ug/kg
Ức chế tối đa = 38,7%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpmFc(+)], g/kg

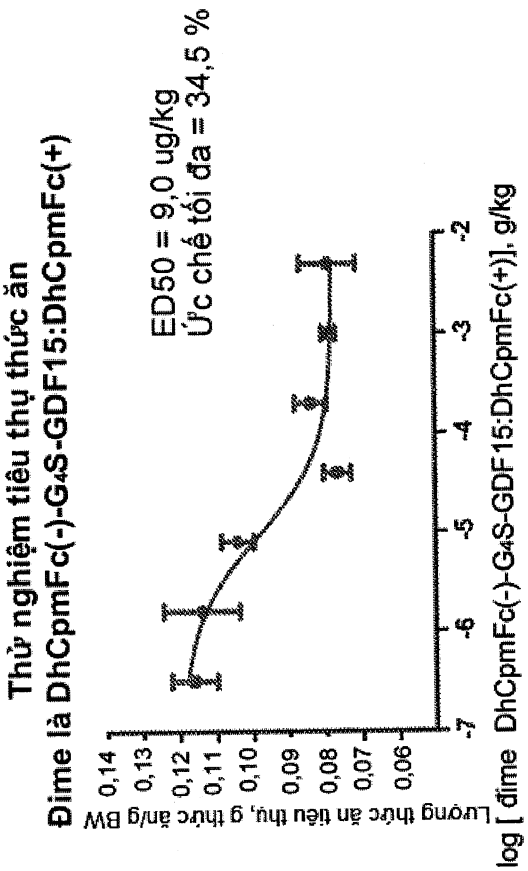
16/61

Fig. 16


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-G4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)
ED50 = 6,9ug/kg
Ức chế tối đa = 36,5%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-G4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)], g/kg

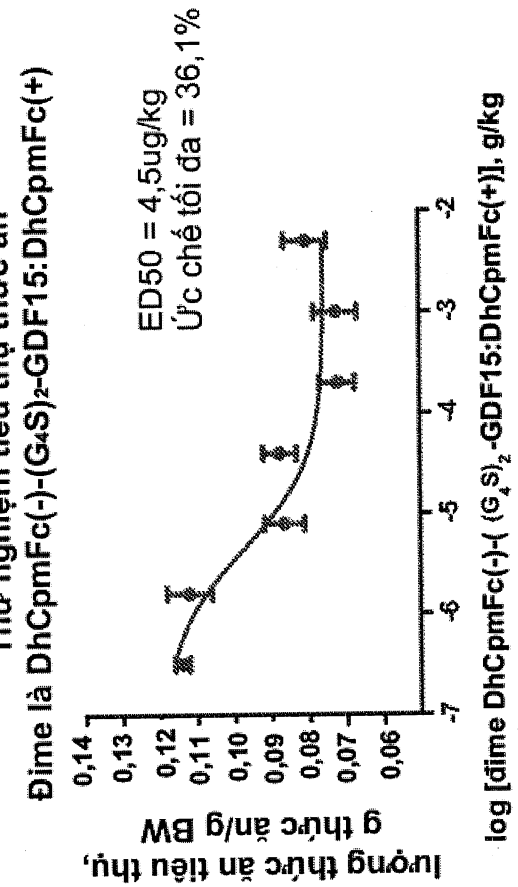
17/61

Fig. 17


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-G4S-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 9,0 ug/kg
Ức chế tối đa = 34,5 %
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-G4S-GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

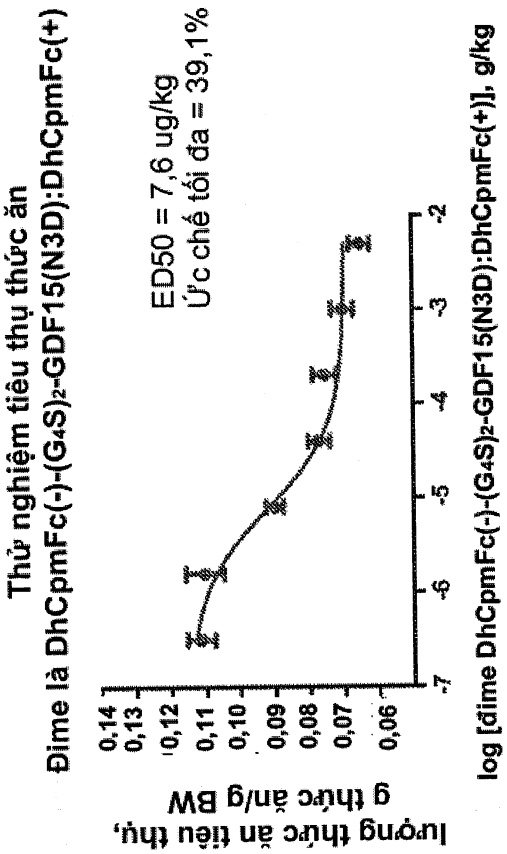
18/61

Fig. 18


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4S)2-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 4,5ug/kg
Ức chế tối đa = 36,1%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-((G4S)2 -GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

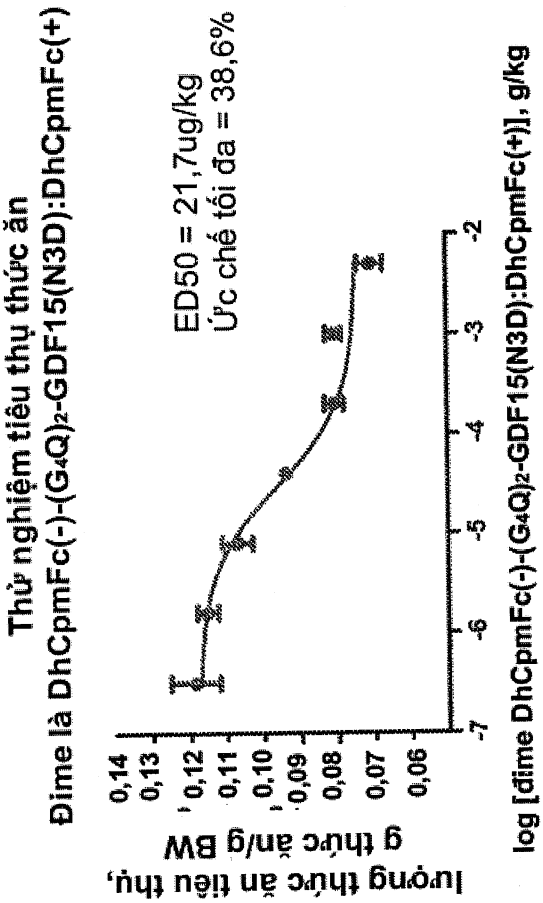
19/61

Fig. 19


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4S)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)
ED50 = 7,6 ug/kg
Ức chế tối đa = 39,1%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-(G4S)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)], g/kg

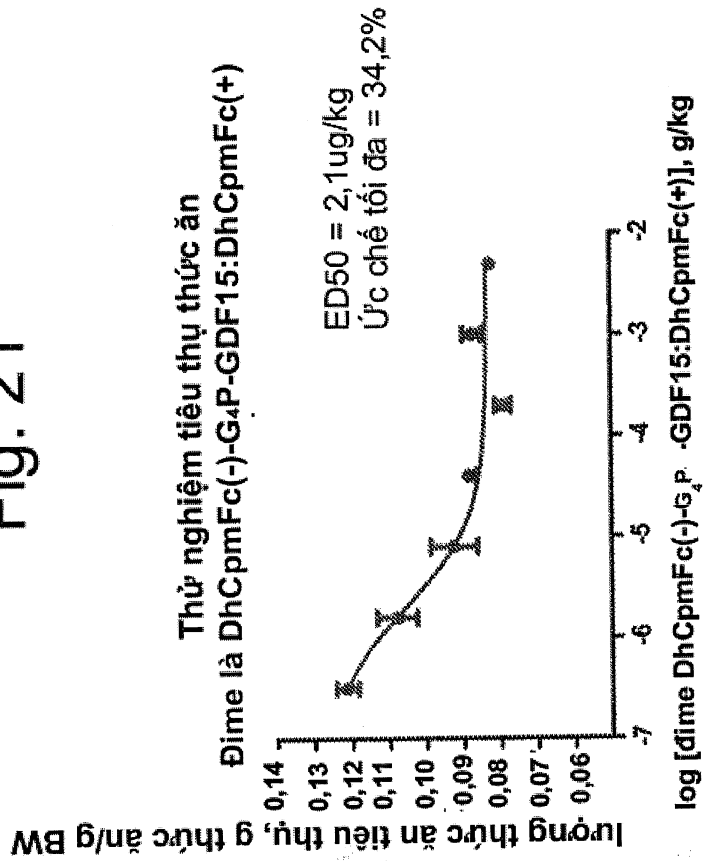
20/61

Fig. 20


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)
ED50 = 21,7ug/kg
Ức chế tối đa = 38,6%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)], g/kg

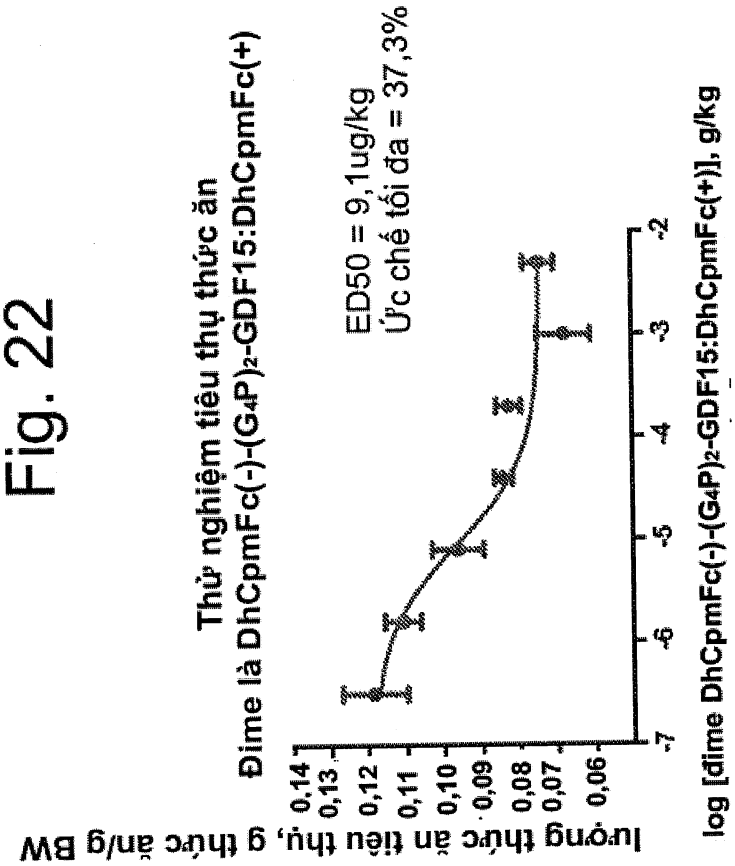
21/61

Fig. 21


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-G4P-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 2,1ug/kg
Ức chế tối đa = 34,2%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime DhCpmFc(-)-G4P -GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

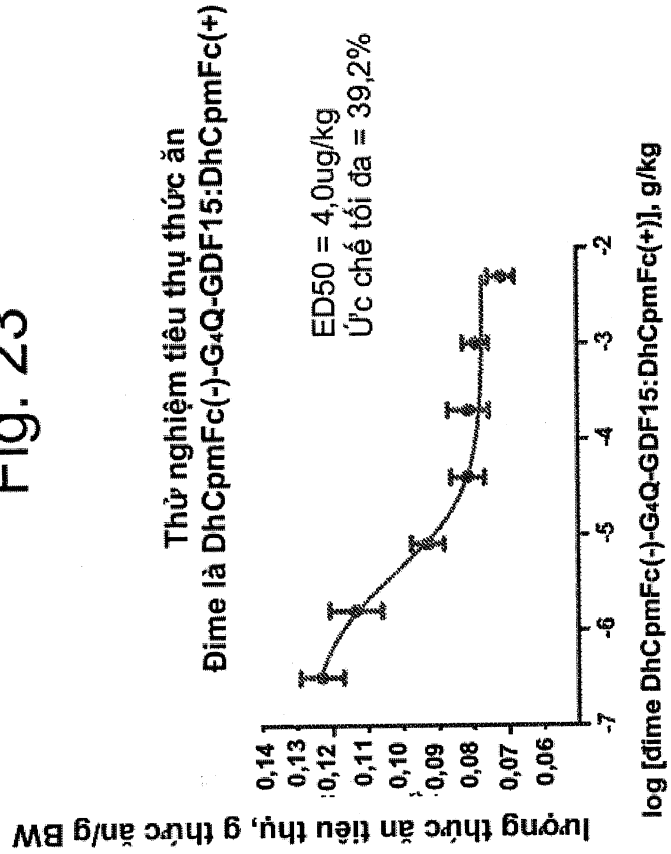
22/61

Fig. 22


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4P)2-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 9,1ug/kg
Ức chế tối đa = 37,3%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-(G4P)2-GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

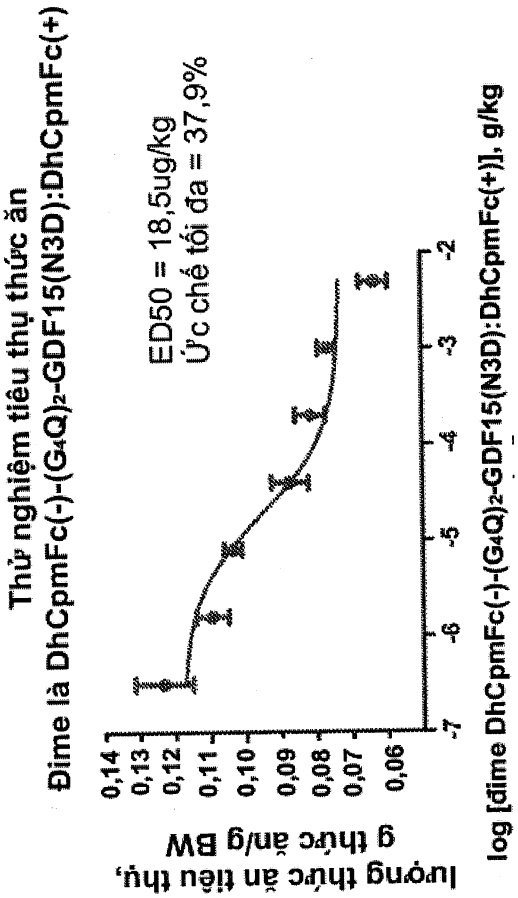
23/61

Fig. 23


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-G4Q-GDF15:DhCpmFc(+)
ED50 = 4,0ug/kg
Ức chế tối đa = 39,2%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-G4Q-GDF15:DhCpmFc(+)], g/kg

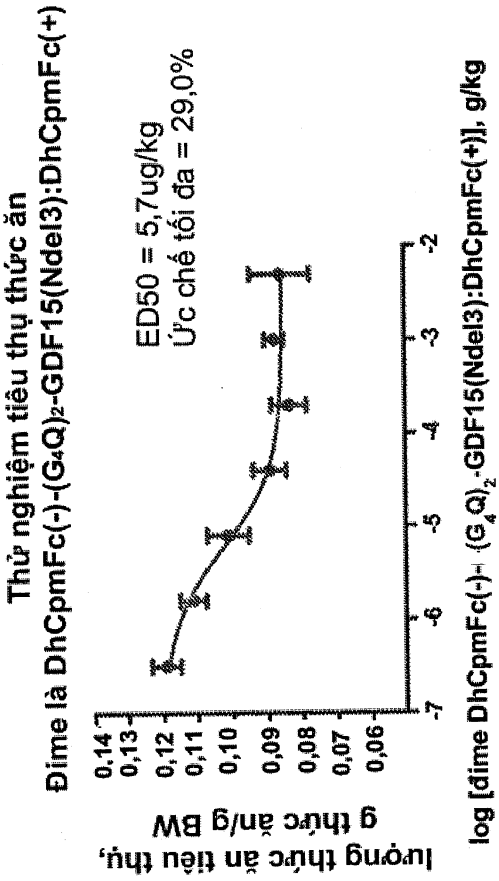
24/61

Fig. 24


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)
ED50 = 18,5ug/kg
Ức chế tối đa = 37,9%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)], g/kg

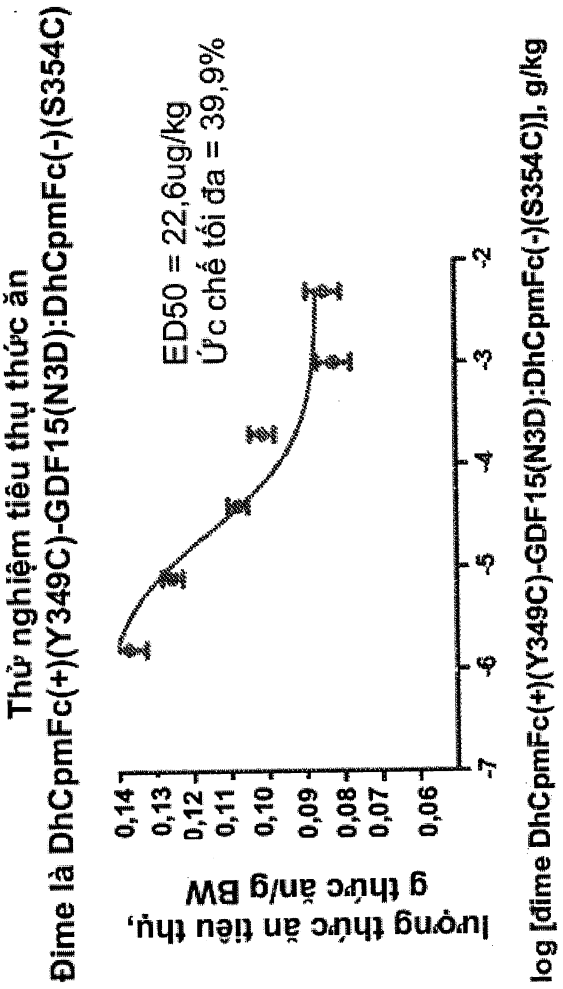
25/61

Fig. 25


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)
ED50 = 5,7ug/kg
Ức chế tối đa = 29,0%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)-(G4Q)2-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)], g/kg

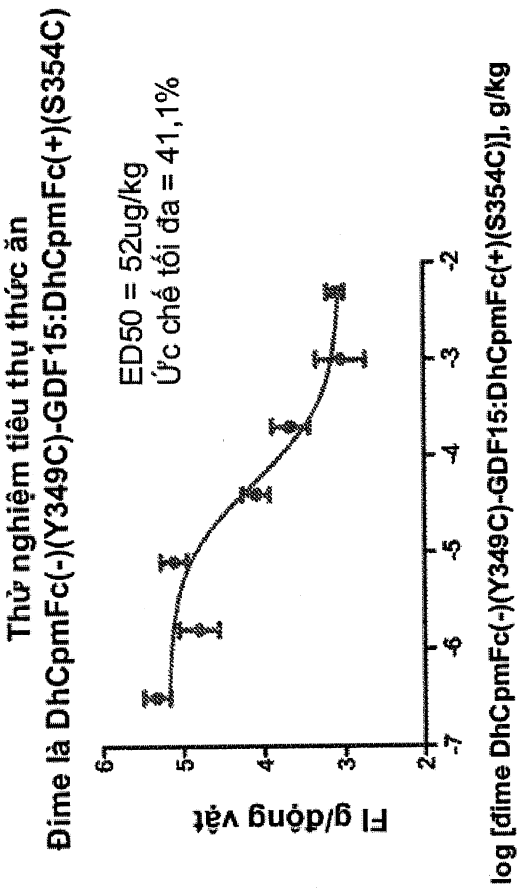
26/61

Fig. 26


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(+)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(S354C)
ED50 = 22,6ug/kg
Ức chế tối đa = 39,9%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(+)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(-)(S354C)], g/kg

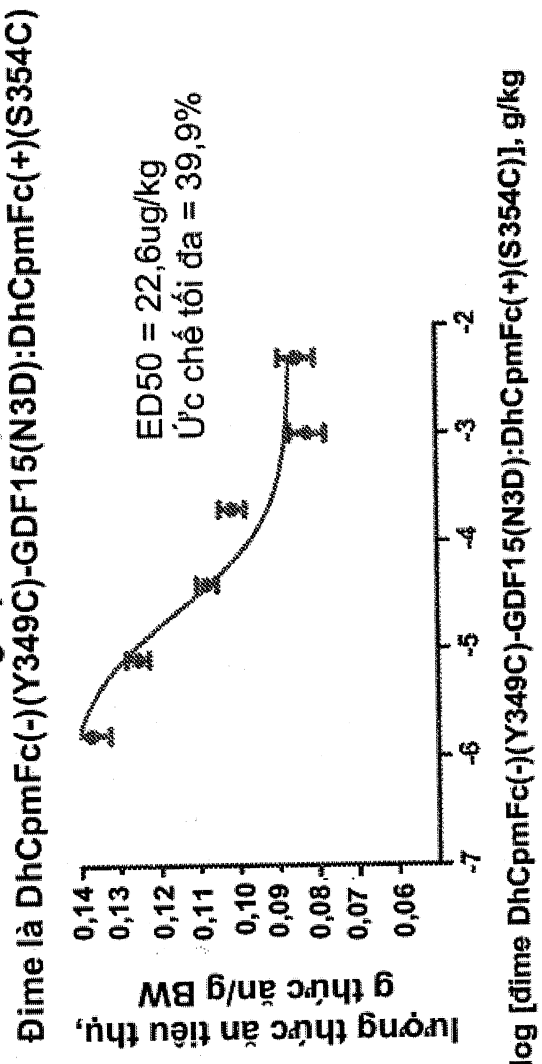
27/61

Fig. 27


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 52ug/kg
Ức chế tối đa = 41,1%
FI g/động vật
6
5
4
3
2
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15:DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

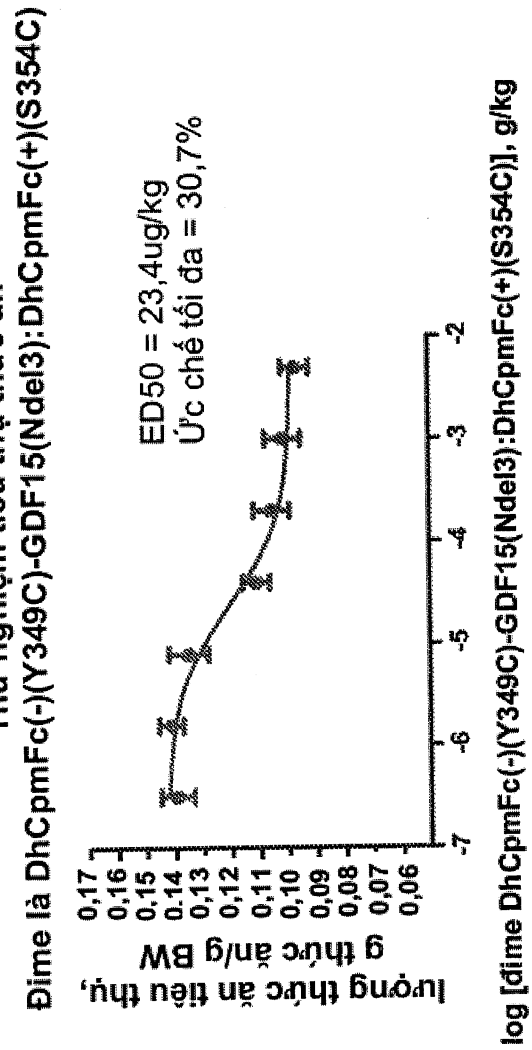
28/61

Fig. 28


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 22,6ug/kg
Ức chế tối đa = 39,9%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

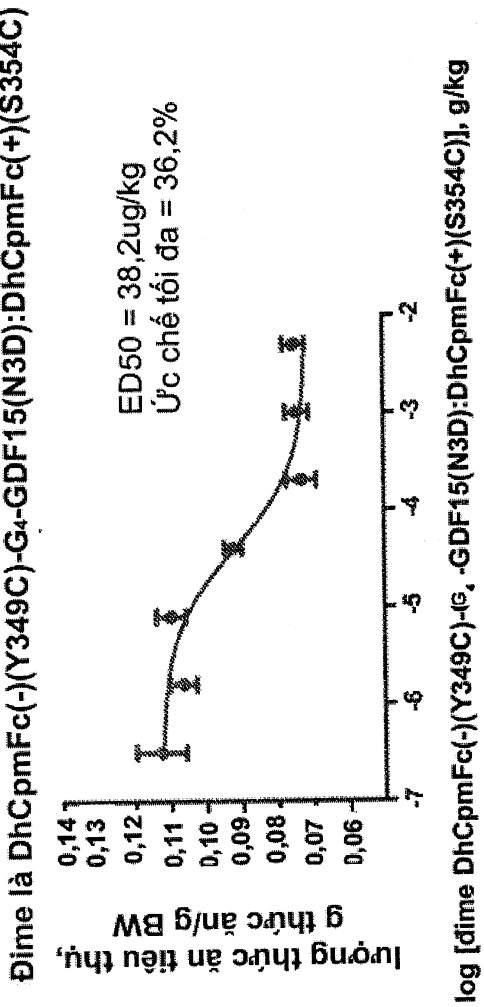
29/61

Fig. 29


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 23,4ug/kg
Ức chế tối đa = 30,7%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,17
0,16
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

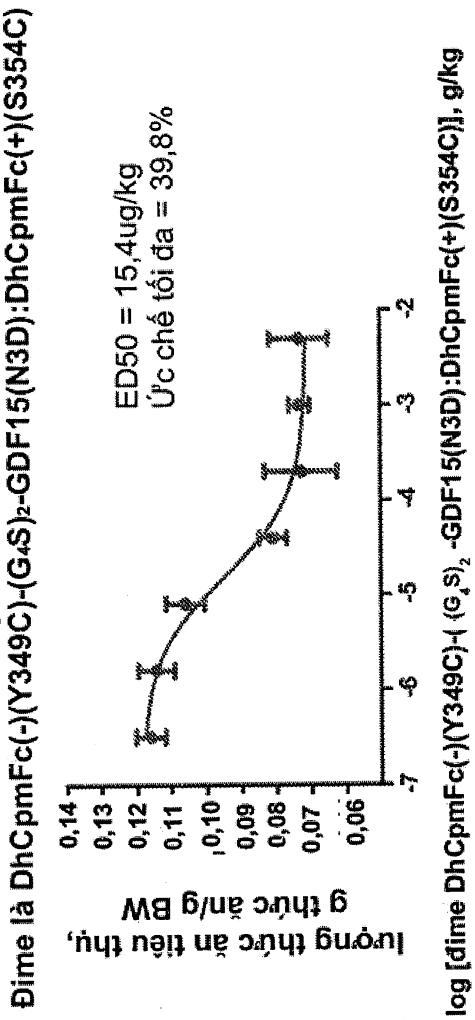
30/61

Fig. 30


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-G4-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 38,2ug/kg
Ức chế tối đa = 36,2%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-IG, -GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

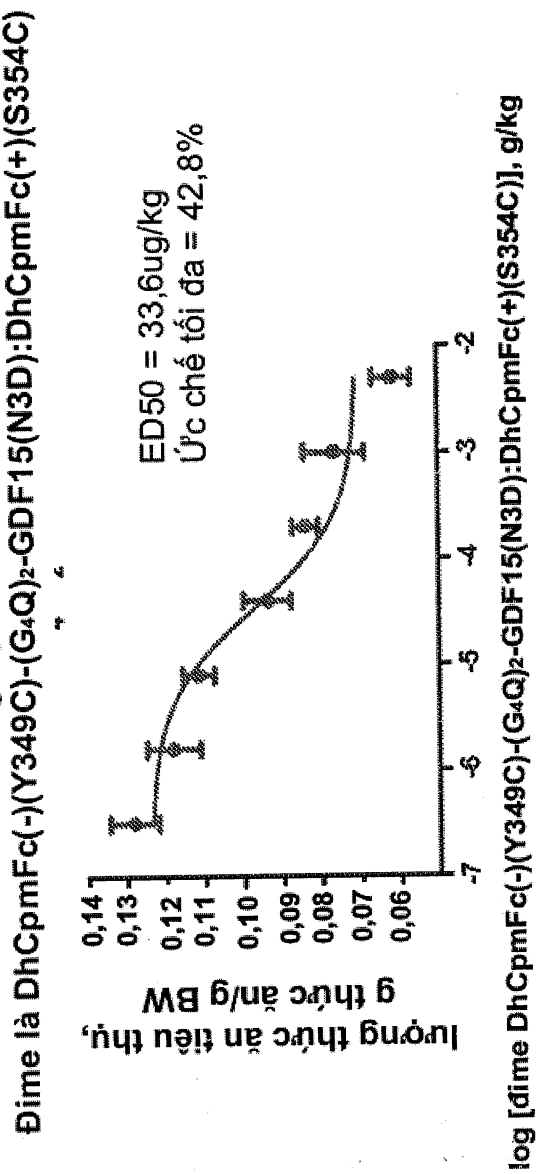
31/61

Fig. 31


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4S)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 15,4ug/kg
Ức chế tối đa = 39,8%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4S)2 -GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

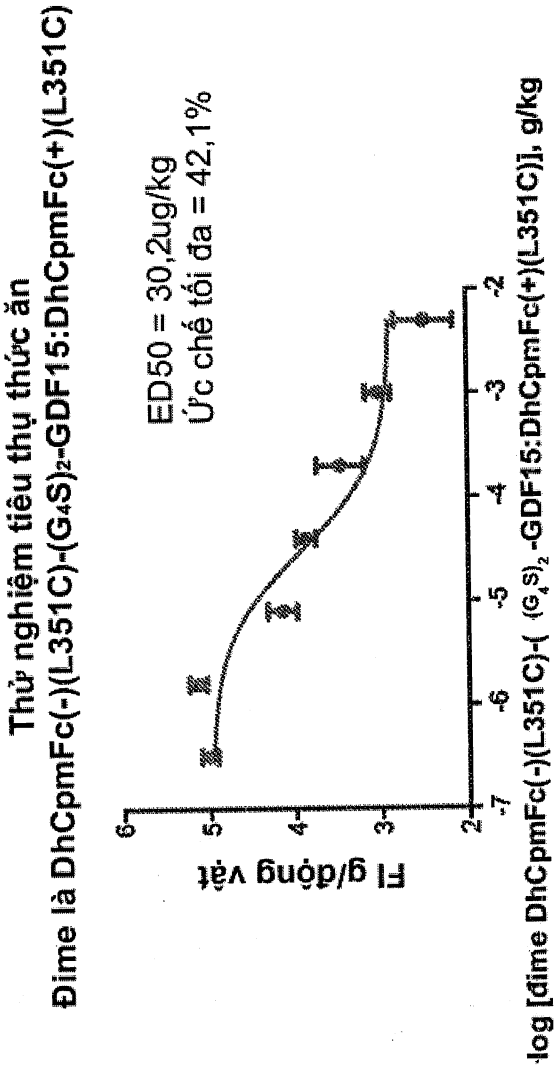
32/61

Fig. 32


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)
ED50 = 33,6ug/kg
Ức chế tối đa = 42,8%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(Y349C)-(G4Q)2-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(S354C)], g/kg

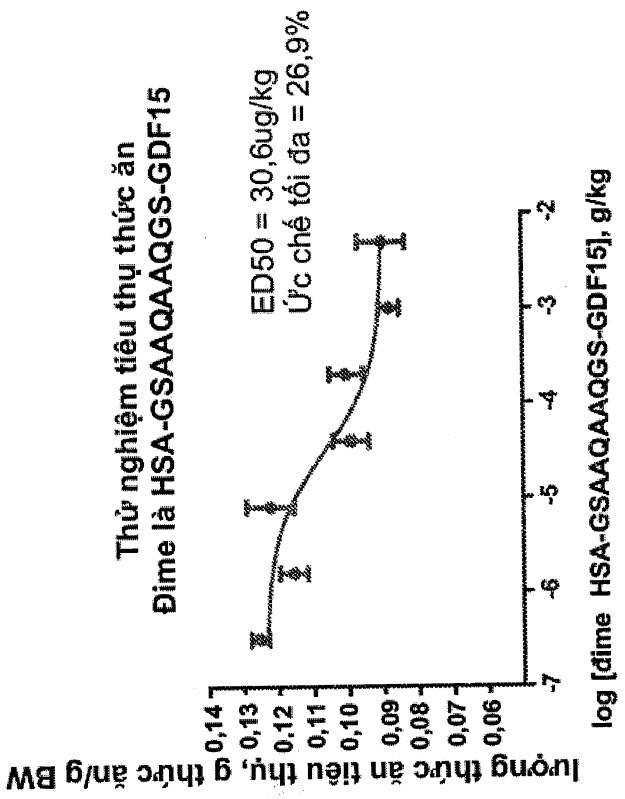
33/61

Fig. 33


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(L351C)-(G4S)2-GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)
ED50 = 30,2ug/kg
Ức chế tối đa = 42,1%
FI g/động vật
log [đime DhCpmFc(-)(L351C)-((G4S)2 -GDF15:DhCpmFc(+)(L351C)], g/kg

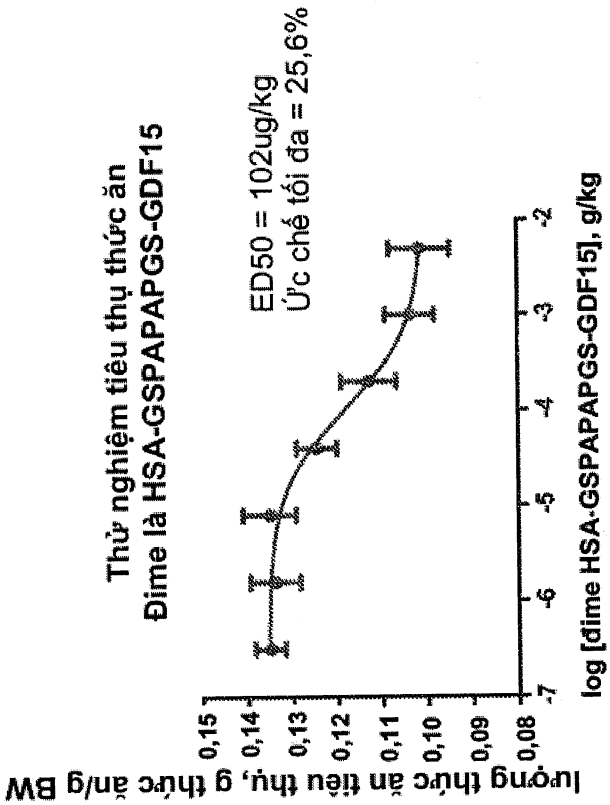
34/61

Fig. 34


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GSAAQAAQGS-GDF15
ED50 = 30,6ug/kg
Ức chế tối đa = 26,9%
Lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime HSA-GSAAQAAQGS-GDF15], g/kg

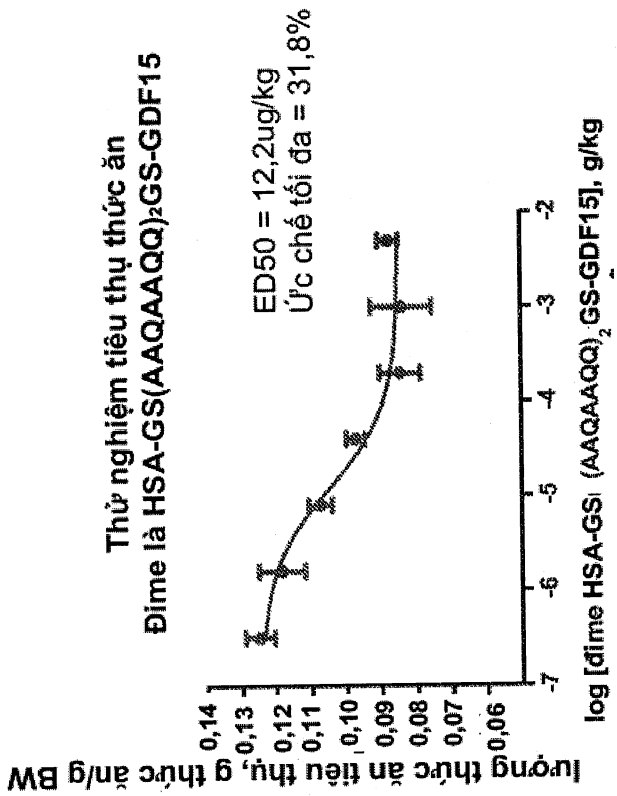
35/61

Fig. 35


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GSPAPAPGS-GDF15
ED50 = 102ug/kg
Ức chế tối đa = 25,6%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime HSA-GSPAPAPGS-GDF15], g/kg

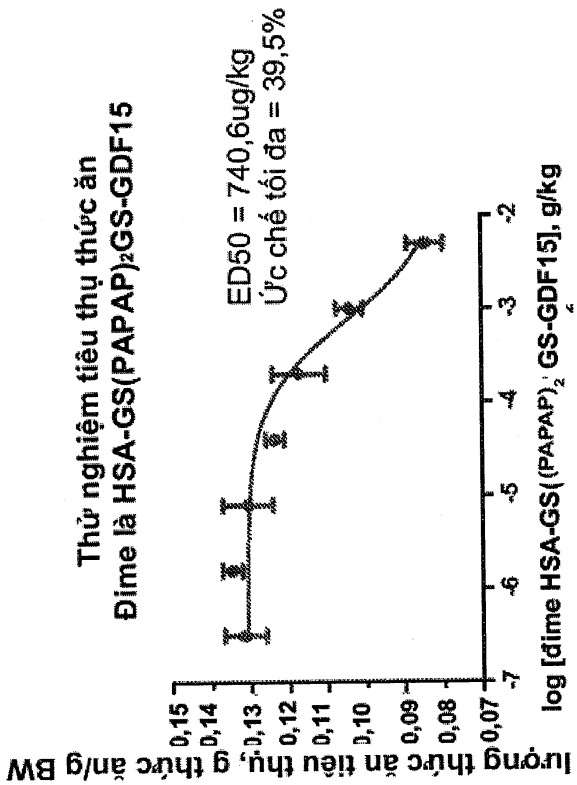
36/61

Fig. 36


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GS(AAQAAQQ)2GS-GDF15
ED50 = 12,2ug/kg
Ức chế tối đa = 31,8%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime HSA-GS (AAQAAQQ)2 GS-GDF15], g/kg

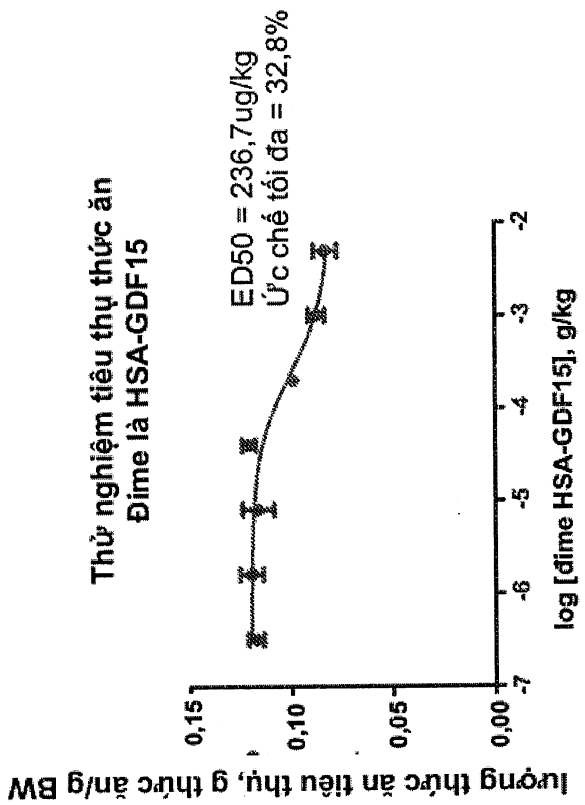
37/61

Fig. 37


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GS(PAPAP)2GS-GDF15
ED50 = 740,6ug/kg
Ức chế tối đa = 39,5%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime HSA-GS(PAPAP)2 GS-GDF15], g/kg

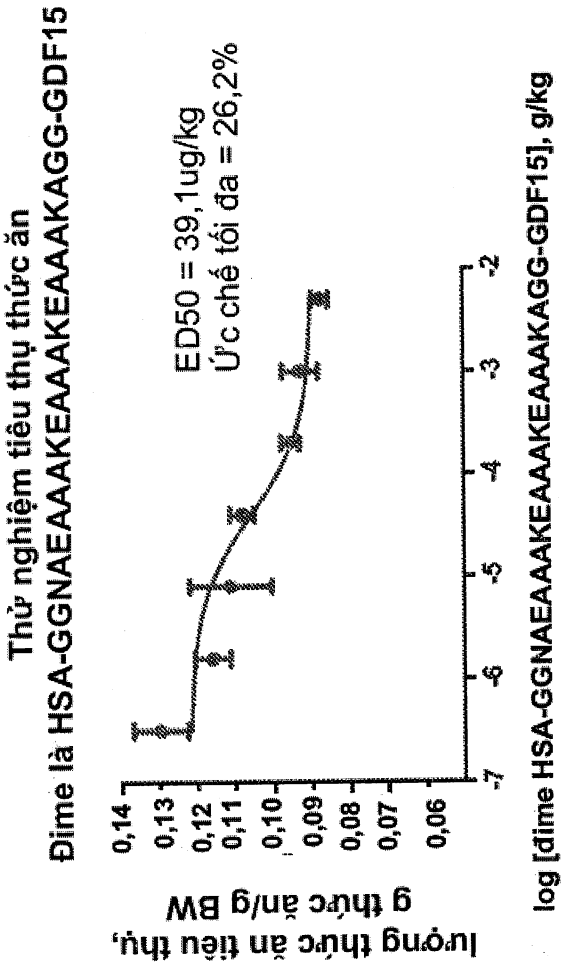
38/61

Fig. 38


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GDF15
ED50 = 236,7ug/kg
Ức chế tối đa = 32,8%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,10
0,05
0,00
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime HSA-GDF15], g/kg

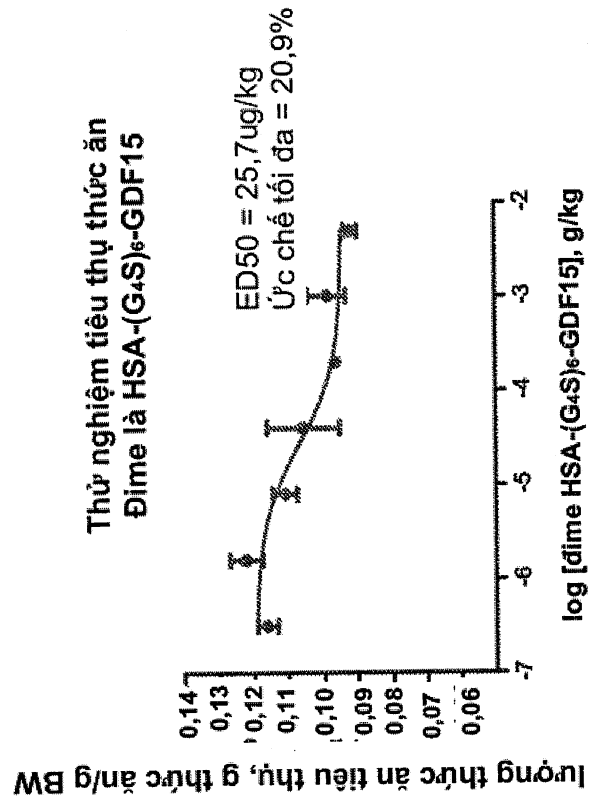
39/61

Fig. 39


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15
ED50 = 39,1ug/kg
Ức chế tối đa = 26,2%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime HSA-GGNAEAAAKEAAAKEAAAKAGG-GDF15], g/kg

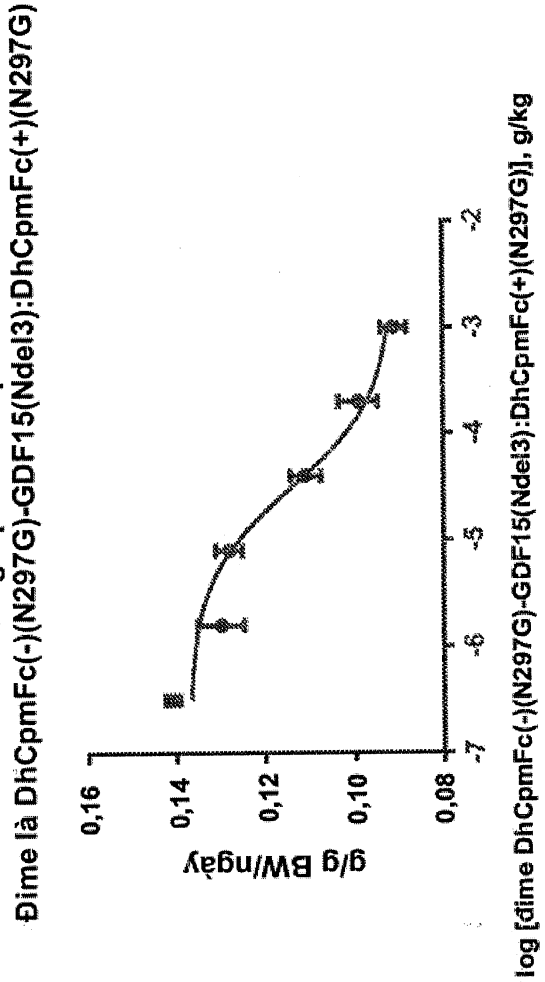
40/61

Fig. 40


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là HSA-(G4S)6-GDF15
ED50 = 25,7ug/kg
Ức chế tối đa = 20,9%
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime HSA-(G4S)6-GDF15], g/kg

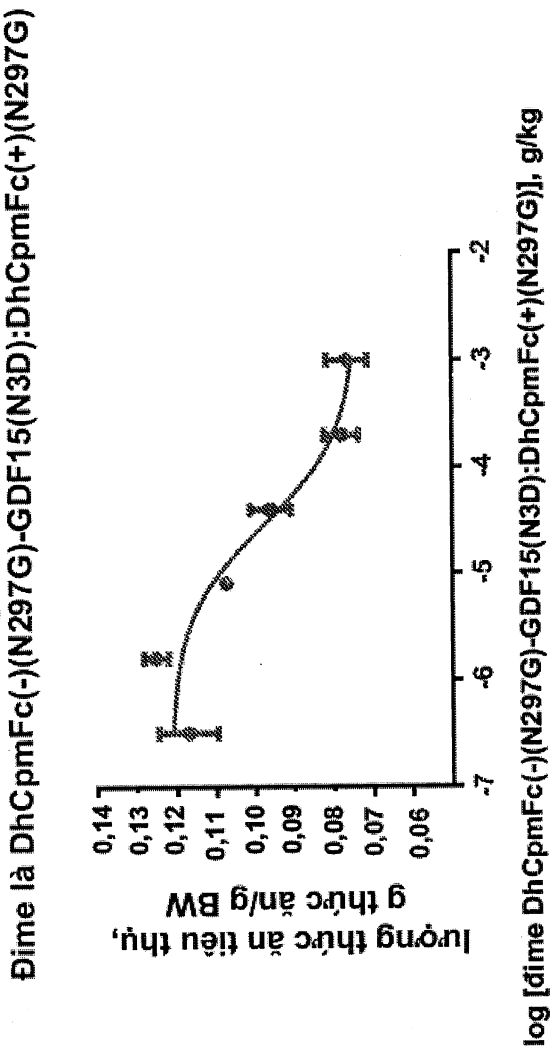
41/61

Fig. 41


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)
g/g BW/ngày
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)], g/kg

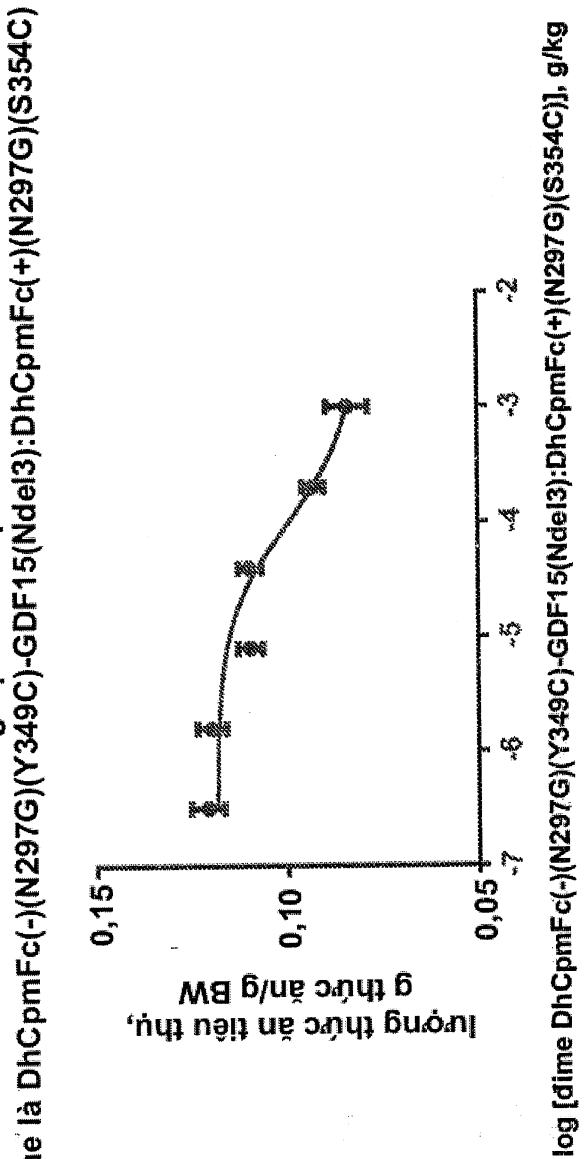
42/61

Fig. 42


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)], g/kg

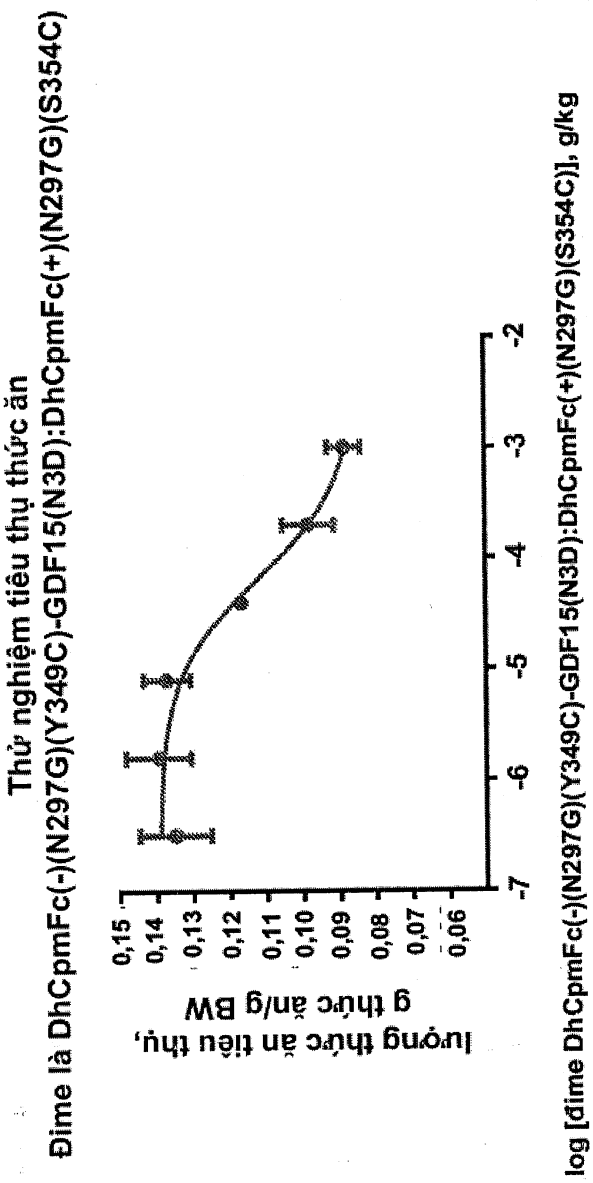
43/61

Fig. 43


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,10
0,05
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)], g/kg

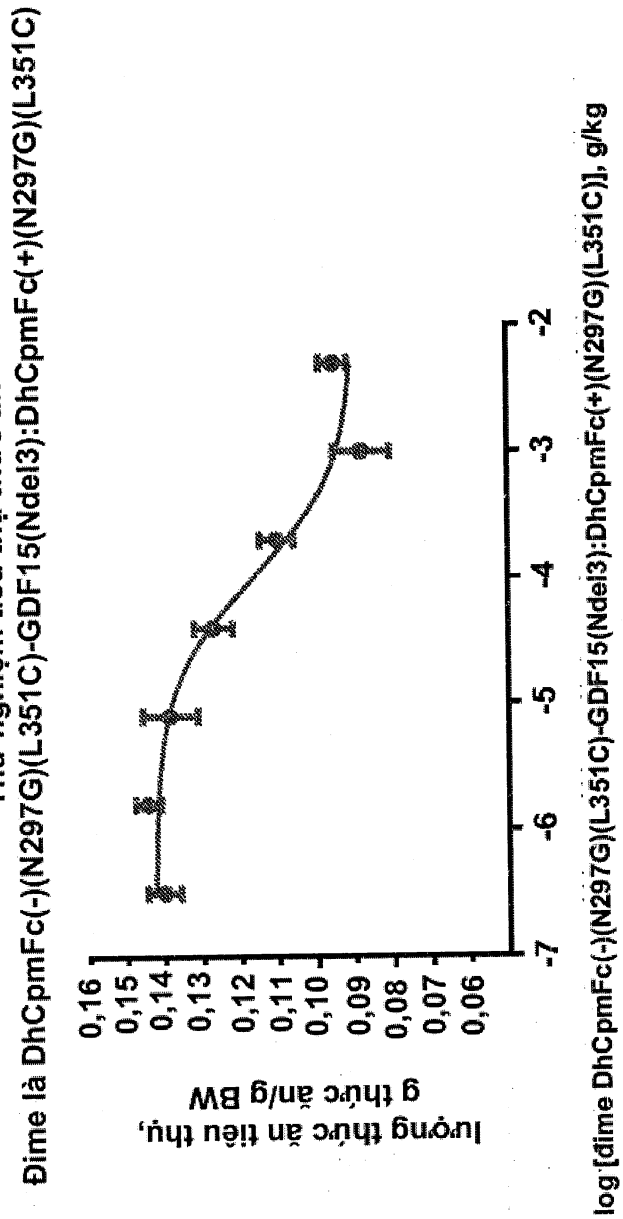
44/61

Fig. 44


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)(Y349C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(S354C)], g/kg

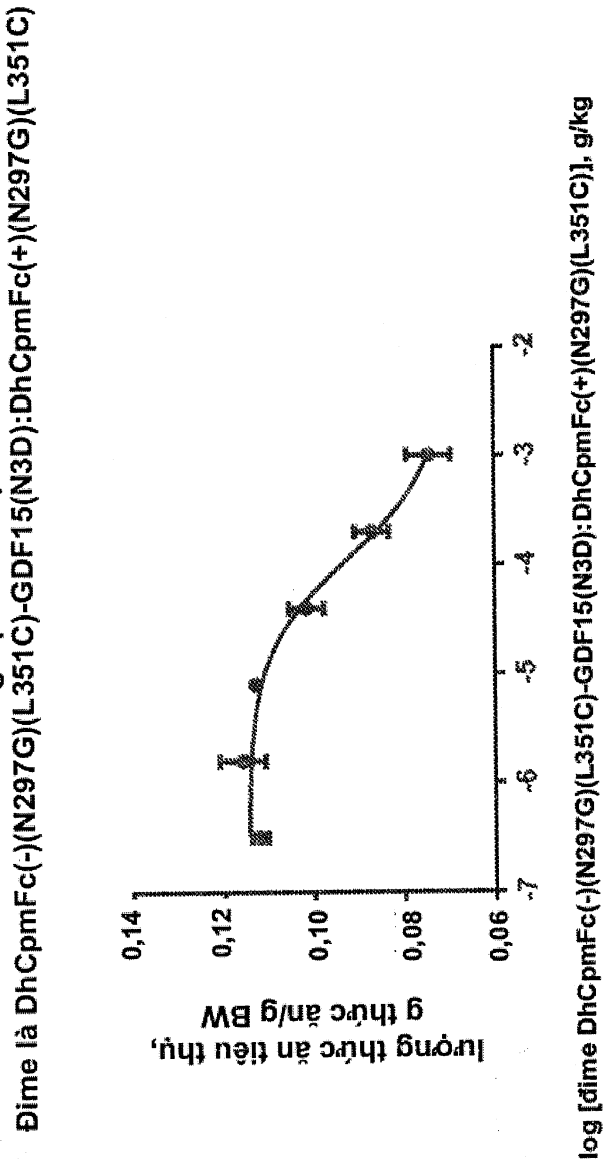
45/61

Fig. 45


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,16
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)], g/kg

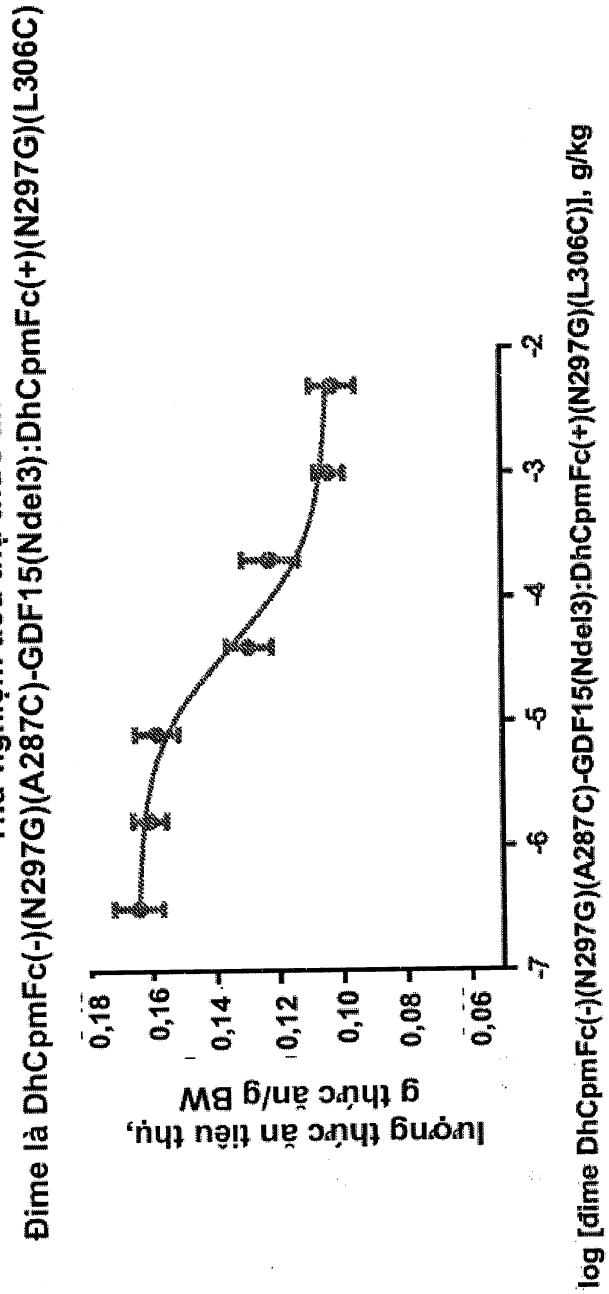
46/61

Fig. 46


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)(L351C)-GDF15(N3D):DhCpmFc(+)(N297G)(L351C)], g/kg

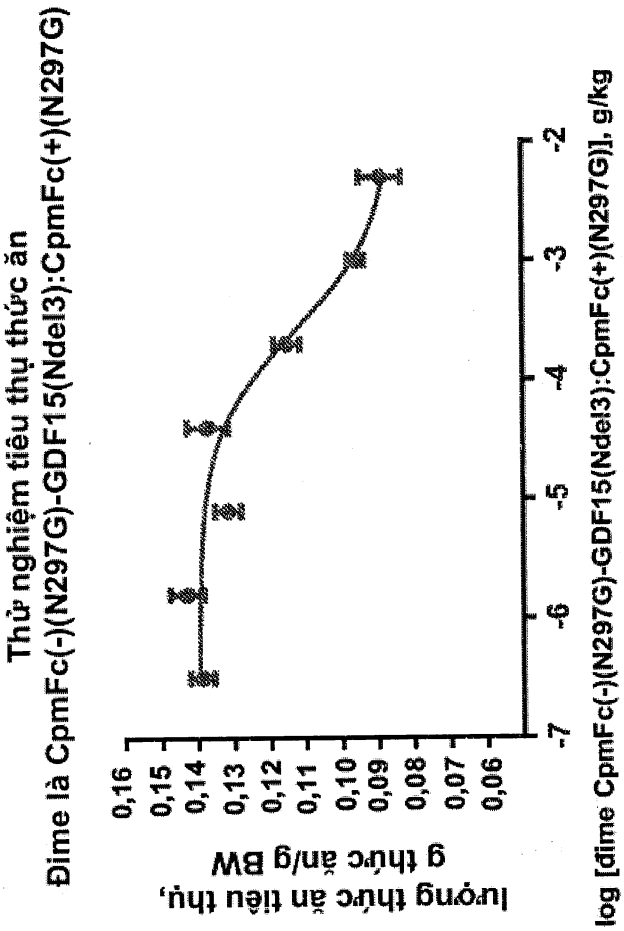
47/61

Fig. 47


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,18
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime DhCpmFc(-)(N297G)(A287C)-GDF15(NdeI3):DhCpmFc(+)(N297G)(L306C)], g/kg

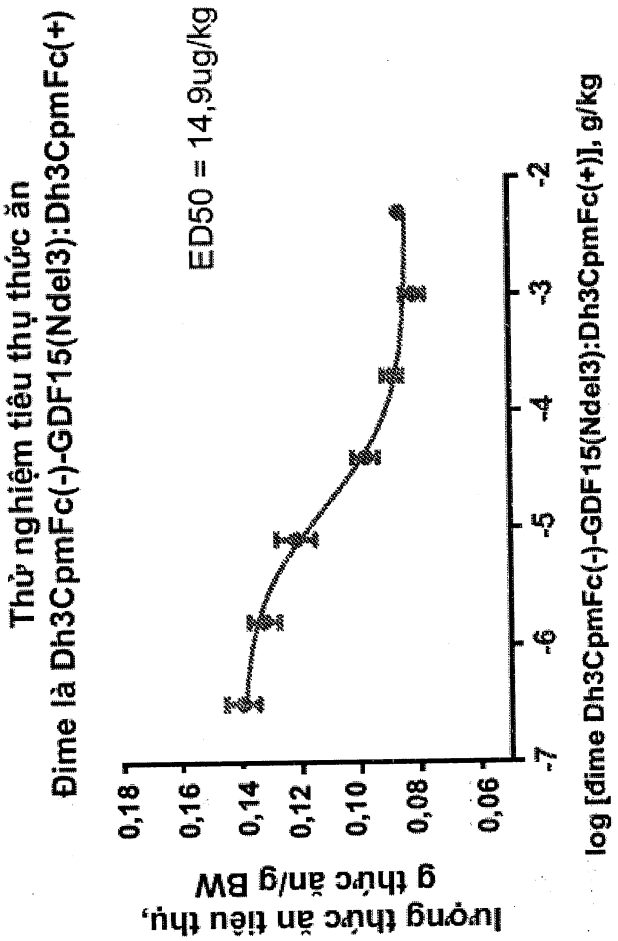
48/61

Fig. 48


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G)
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,16
0,15
0,14
0,13
0,12
0,11
0,10
0,09
0,08
0,07
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime CpmFc(-)(N297G)-GDF15(Ndel3):CpmFc(+)(N297G)], g/kg

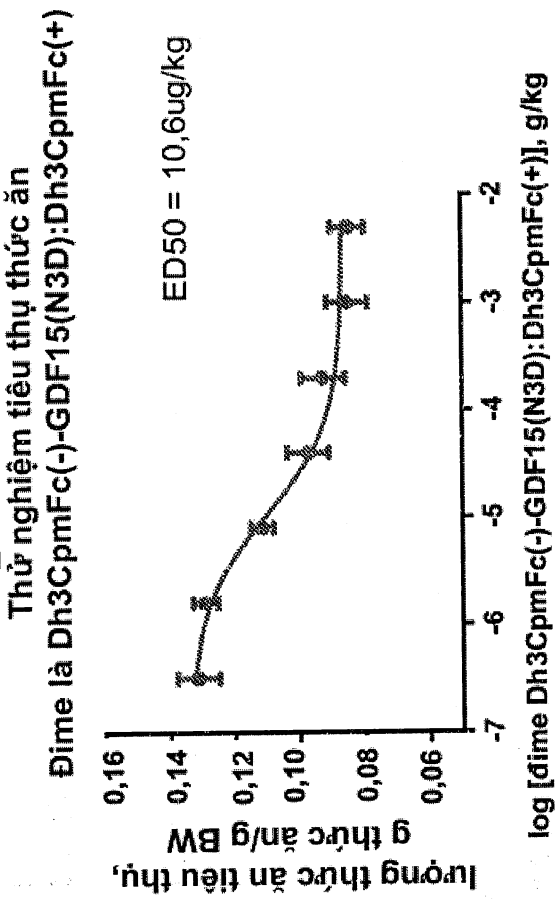
49/61

Fig. 49


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
ED50 = 14,9ug/kg
lượng thức ăn tiêu thụ,
g thức ăn/g BW
0,18
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)], g/kg

50/61

Fig. 50


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
ED50 = 10,6ug/kg
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)], g/kg

51/61

Fig. 51

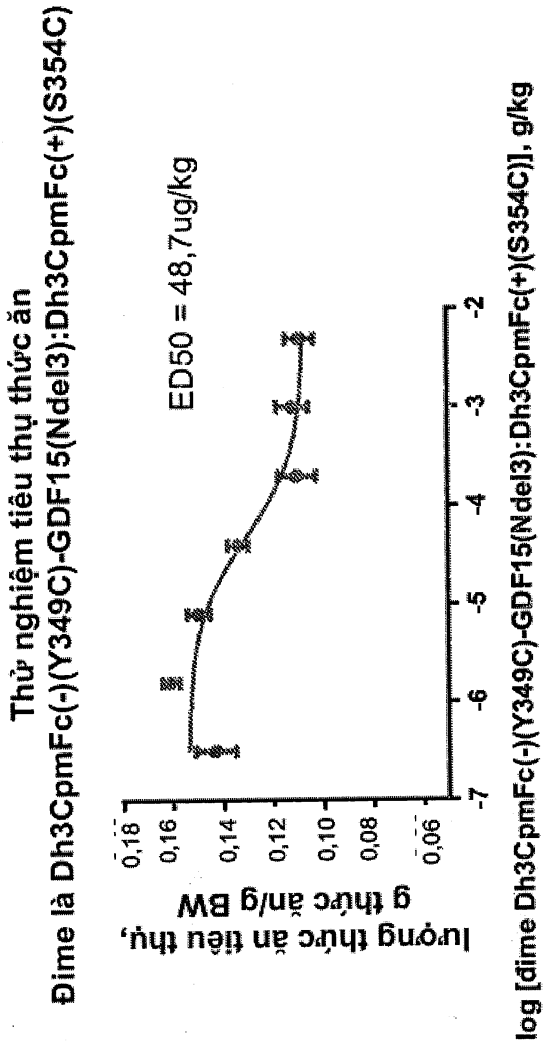
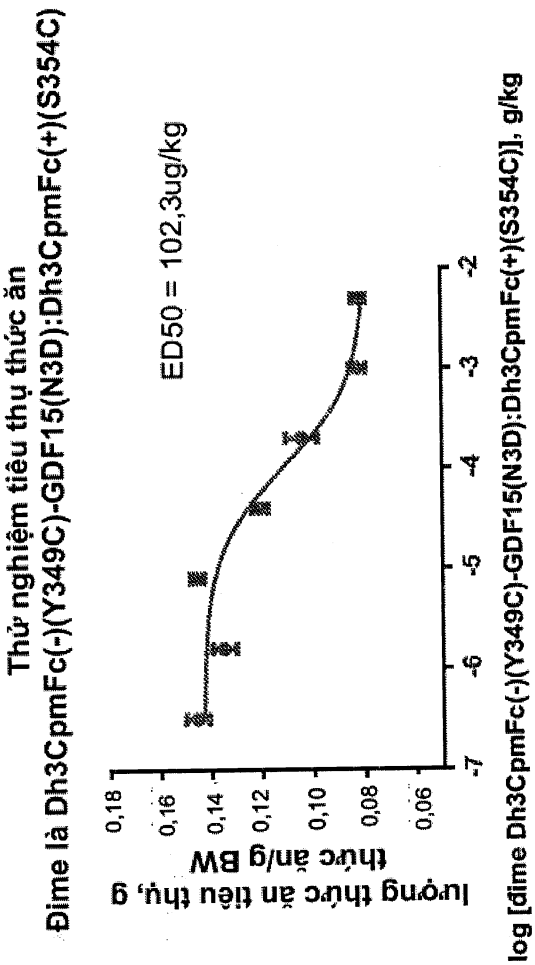
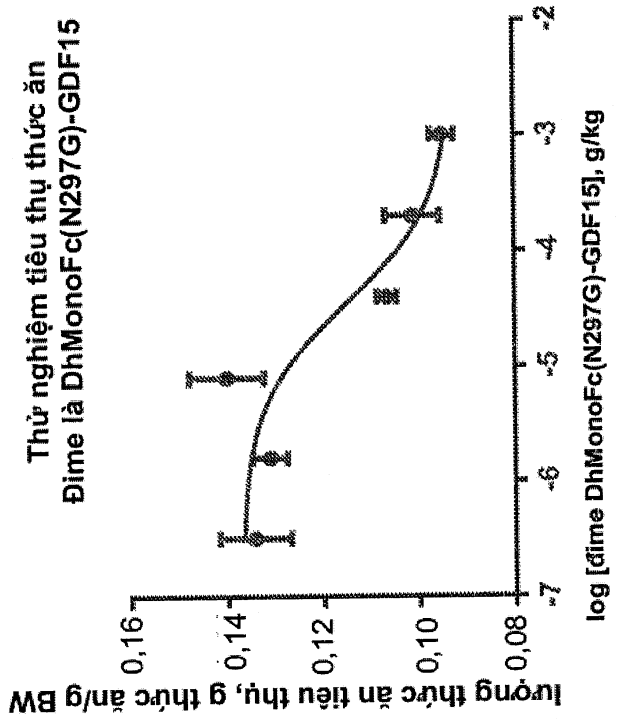

Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C)
ED50 = 48,7ug/kg
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,18
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)(S354C)], g/kg

Fig. 52


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)
ED50 = 102,3ug/kg
lượng thức ăn tiêu thụ, g
thức ăn/g BW
0,18
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [đime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)(S354C)], g/kg

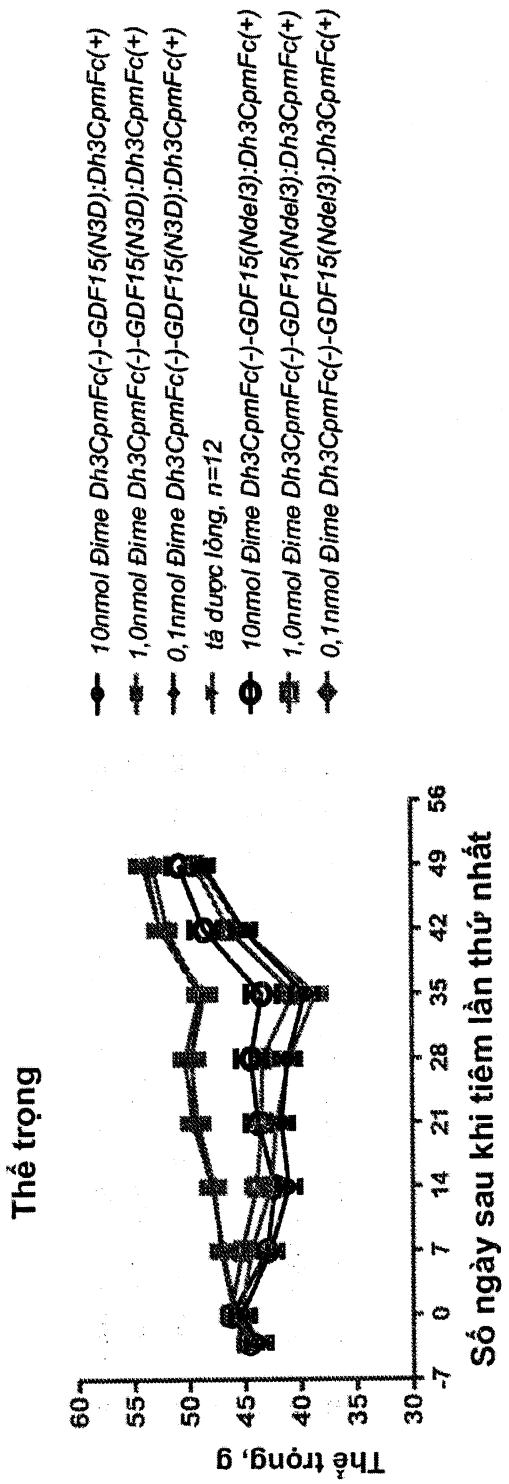
53/61

Fig. 53


Thử nghiệm tiêu thụ thức ăn
Đime là DhMonoFc(N297G)-GDF15
lượng thức ăn tiêu thụ, g thức ăn/g BW
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
-7
-6
-5
-4
-3
-2
log [dime DhMonoFc(N297G)-GDF15], g/kg

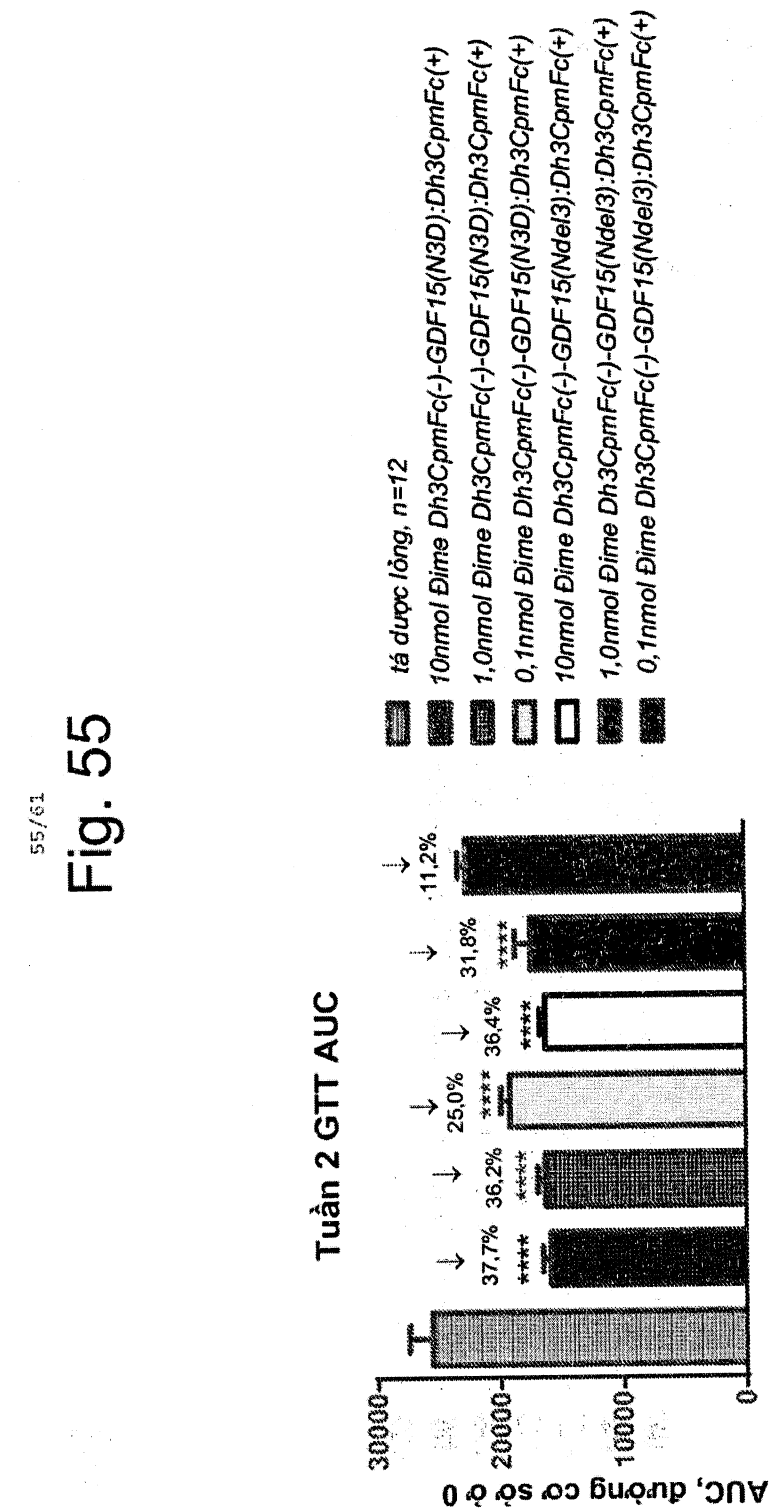
54/61

Fig. 54


10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(NdeI3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(NdeI3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(NdeI3):Dh3CpmFc(+)
Thể trọng
Thể trọng, g
60
55
50
45
40
35
30
-7
0
7
14
21
28
35
42
49
56
Số ngày sau khi tiêm lần thứ nhất

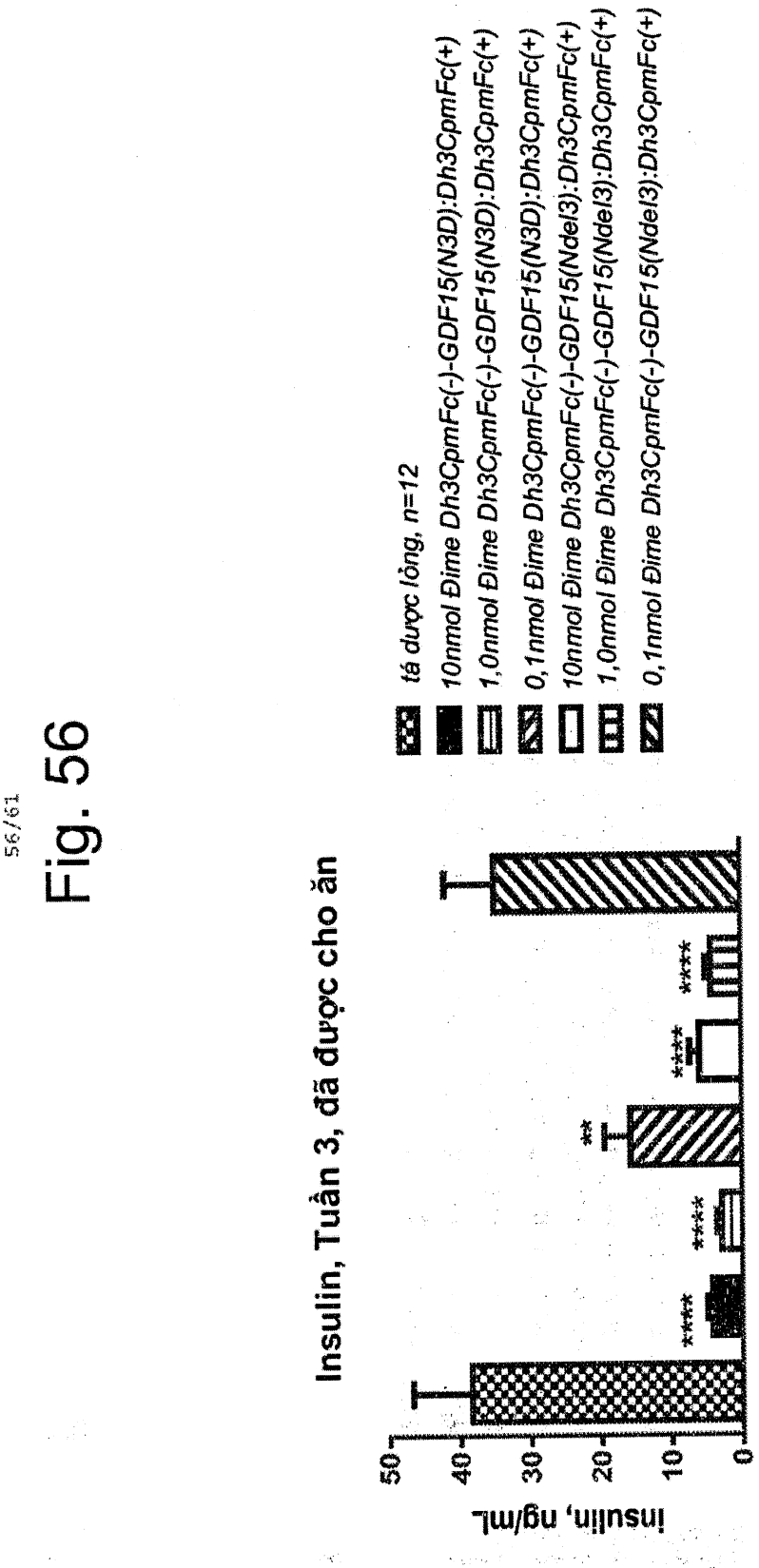
55/61

Fig. 55


tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
Tuần 2 GTT AUC
AUC, dương cơ sở 0
30000
20000
10000
0
37,7%
36,2%
25,0%
36,4%
31,8%
11,2%
****

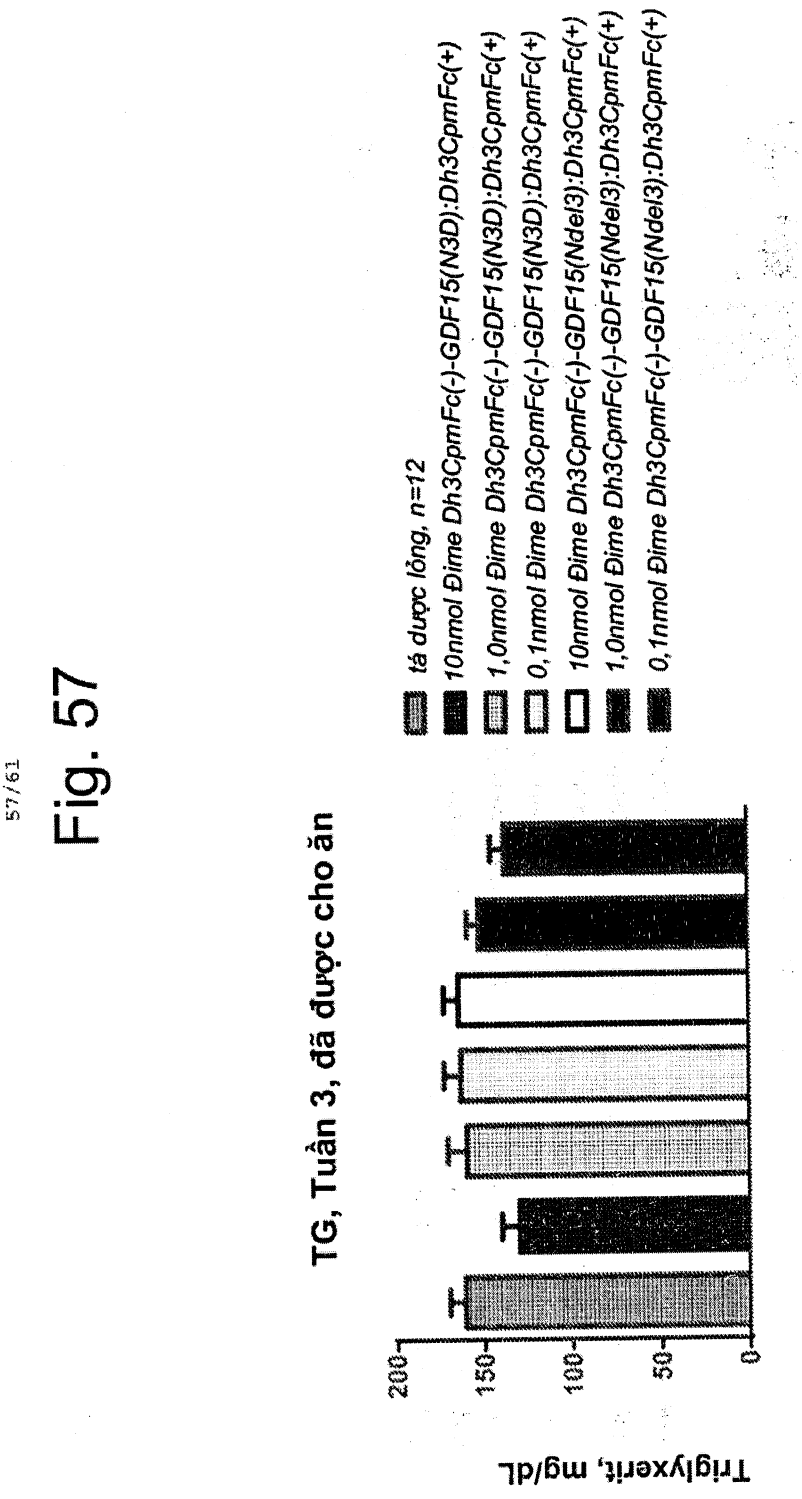
56/61

Fig. 56


Insulin, Tuần 3, đã được cho ăn
Insulin, ng/mL
50
40
30
20
10
0
****
****
**
****
****
tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)

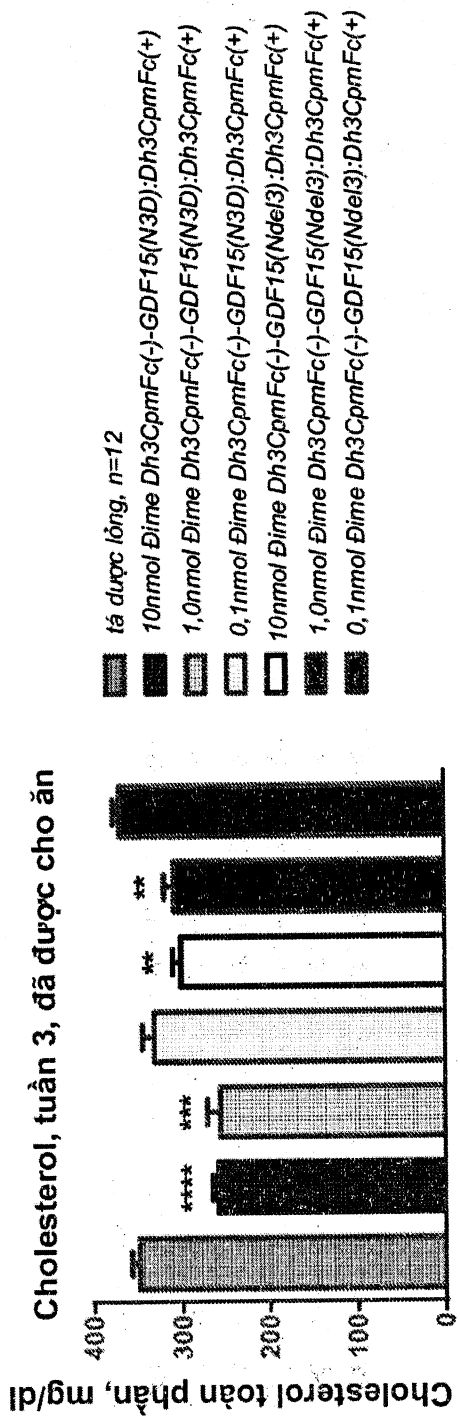
57/61

Fig. 57


TG, Tuần 3, đã được cho ăn
Triglyxerit, mg/dL
200
150
100
50
0
tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)

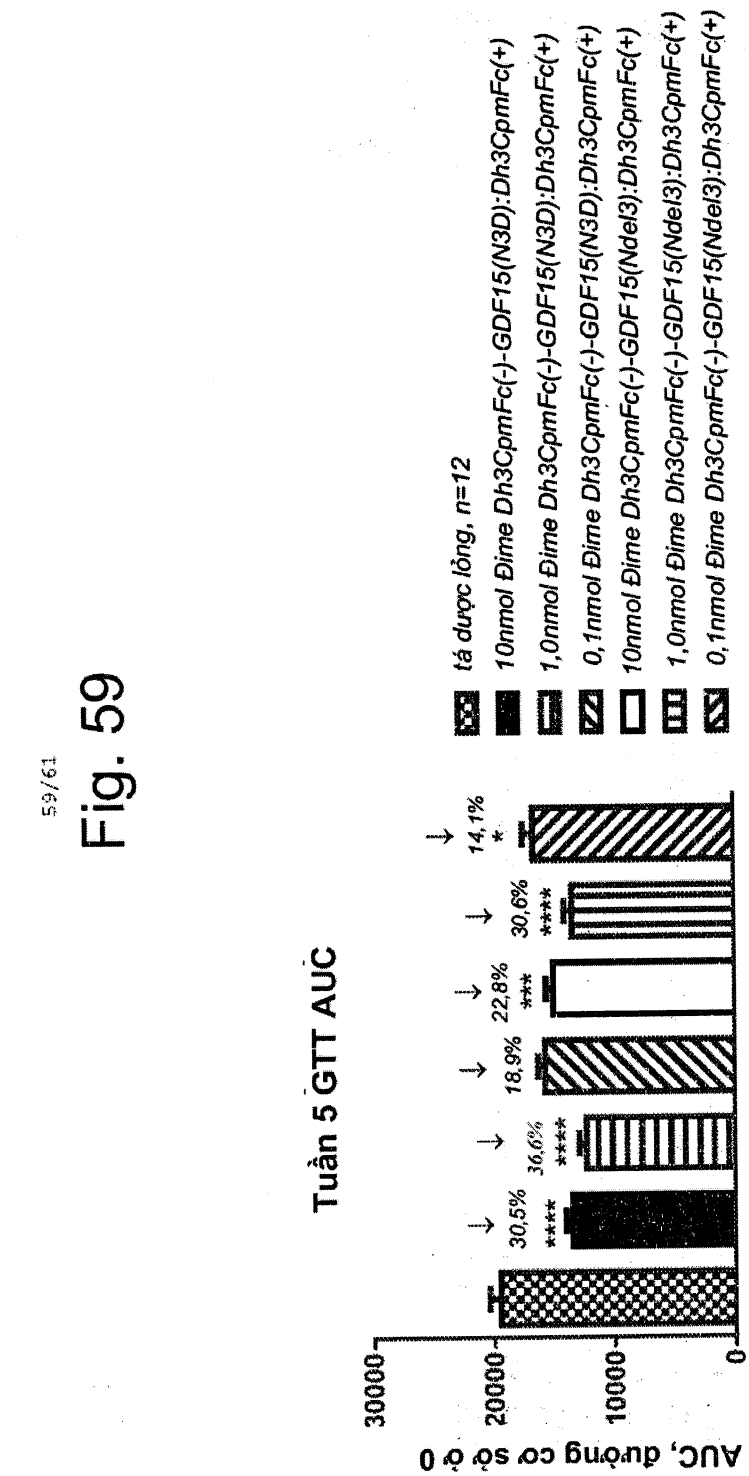
58/61

Fig. 58


Cholesterol toàn phần, mg/dl
400
300
200
100
0
Cholesterol, tuần 3, đã được cho ăn
****
***
**
**
tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)

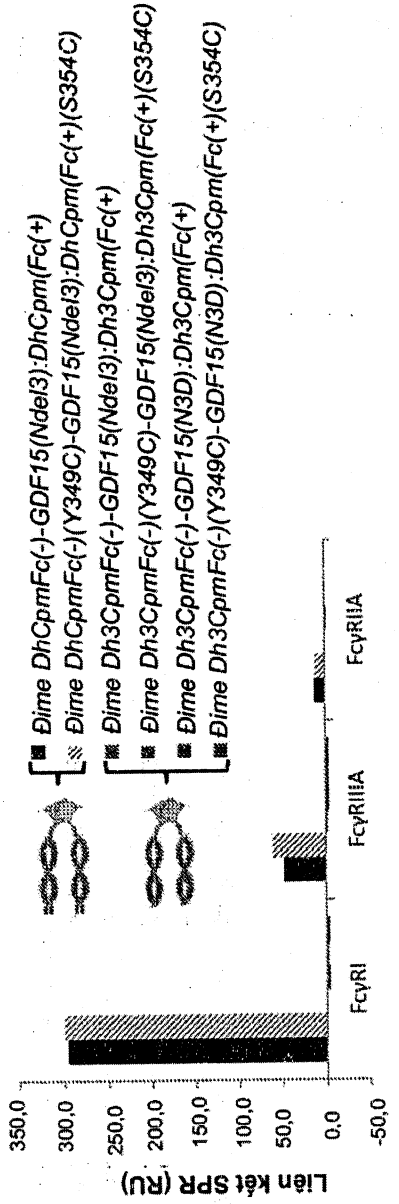
59/61

Fig. 59


Tuần 5 GTT AUC
AUC, đường cơ sở ở 0
30000
20000
10000
0
30,5%
****
****
36,6%
****
18,9%
22,8%
***
30,6%
****
14,1%
*
tá dược lỏng, n=12
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3CpmFc(+)
10nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
1,0nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)
0,1nmol Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3CpmFc(+)

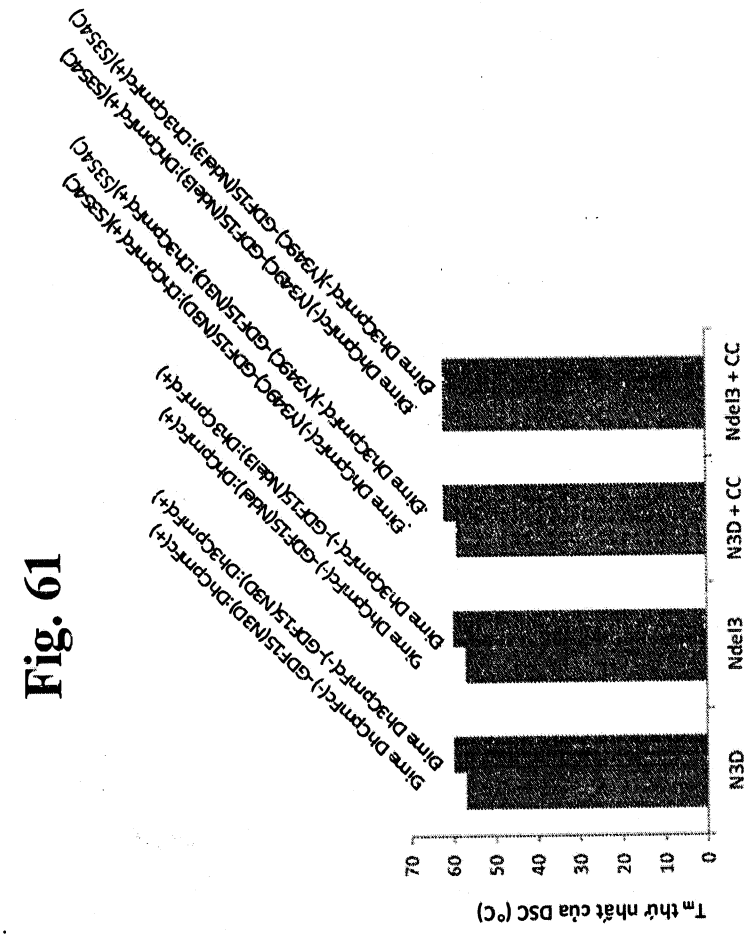
60/61

Fig. 60


Đime DhCpmFc(-)-GDF15(Ndel3):DhCpm(Fc(+)
Đime DhCpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):DhCpm(Fc(+)(S354C)
Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(Ndel3):Dh3Cpm(Fc(+)
Đime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(Ndel3):Dh3Cpm(Fc(+)(S354C)
Đime Dh3CpmFc(-)-GDF15(N3D):Dh3Cpm(Fc(+)
Đime Dh3CpmFc(-)(Y349C)-GDF15(N3D):Dh3Cpm(Fc(+)(S354C)
Liên kết SPR (RU)
350,0
300,0
250,0
200,0
150,0
100,0
50,0
0,0
-50,0
FcγRI
FcγRIIIA
FcγRIIA

61/61

Fig. 61


Tm thứ nhất của DSC (°C)
0
10
20
30
40
50
60
70
N3D
Ndel3
N3D + CC
Ndel3 + CC
Bivine Dh3Cpmfc(-)-GDF-15(N3D):Dh3Cpmfc(+)
Bivine Dh3Cpmfc(-)-GDF-15(Ndel3):Dh3Cpmfc(+)
Bivine Dh3Cpmfc(-)(Y34SQ)-GDF-15(N3D):Dh3Cpmfc(+)(S53AQ)
Bivine Dh3Cpmfc(-)(Y34SQ)-GDF-15(Ndel3):Dh3Cpmfc(+)(S53AQ)

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> AMGEN INC.

<120> Protein dung hợp chứa vùng GDF15 và miền Fc, đime và tetrame chứa protein này

<130> A-1850-WO-PCT

<140>
<141>

<150> 61/860,723
<151> 31-07-2013

<160> 305

<170> PatentIn Phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả Trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 1
Arg Gly Arg Arg
1

<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 2
Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg
1 5

<210> 3
<211> 927
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 3
atgcccgggc aagaactcag gacggtgaat ggctctcaga tgctcctggt gttgctggtg 60

ctctcgtggc tgccgcatgg gggcgccctg tctctggccg aggcgagccg cgcaagtttc 120

ccgggaccct cagagttgca ctccgaagac tccagattcc gagagttgcg gaaacgctac 180

gaggacctgc taaccaggct gcgggccaac cagagctggg aagattcgaa caccgacctc 240

gtcccggccc ctgcagtccg gatactcacg ccagaagtgc ggctgggatc cggcggccac 300

ctgcacctgc gtatctctcg ggccgccctt cccgaggggc tccccgaggc ctcccgcctt 360

caccgggctc tgttccggct gtccccgacg gcgtcaaggt cgtgggacgt gacacgaccg 420

ctgcggcgtc agctcagcct tgcaagaccc caggcgcccg cgctgcacct gcgactgtcg 480

ccgccgccgt cgcagtcgga ccaactgctg gcagaatctt cgtccgcacg gccccagctg 540

gagttgcact tgcggccgca agccgccagg gggcgccgca gagcgcgtgc gcgcaacggg 600

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 660

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 720

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 780

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 840

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 900

ttagccaaag actgccactg catatga 927

<210> 4
<211> 308
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 4

Met Pro Gly Gln Glu Leu Arg Thr Val Asn Gly Ser Gln Met Leu Leu
1 5 10 15

Val Leu Leu Val Leu Ser Trp Leu Pro His Gly Gly Ala Leu Ser Leu
20 25 30

Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu Leu His Ser
35 40 45

Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu Asp Leu Leu
50 55 60

Thr Arg Leu Arg Ala Asn Gln Ser Trp Glu Asp Ser Asn Thr Asp Leu
65 70 75 80

Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val Arg Leu Gly
85 90 95

Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala Leu Pro Glu
100 105 110

Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe Arg Leu Ser
115 120 125

Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu Arg Arg Gln
130 135 140

Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser Ser Ser Ala
165 170 175

Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala Arg Gly Arg
180 185 190

Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
195 200 205

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
210 215 220

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
225 230 235 240

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
245 250 255

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
260 265 270

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
275 280 285

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
290 295 300

Cys His Cys Ile
305

<210> 5
<211> 912
<212> ADN
<213> Mus sp.

<400> 5
atggccccgc ccgcgctcca ggcccagcct ccaggcggct ctcaactgag gttcctgctg 60

ttcctgctgc tgttgctgct gctgctgtca tggccatcgc aggggggacgc cctggcaatg 120

cctgaacagc gaccctccgg ccctgagtcc caactcaacg ccgacgagct acggggtcgc 180

ttccaggacc tgctgagccg gctgcatgcc aaccagagcc gagaggactc gaactcagaa 240

ccaagtcctg acccagctgt ccggatactc agtccagagg tgagattggg gtcccacggc 300

cagctgctac tccgcgtcaa ccgggcgtcg ctgagtcagg gtctccccga agcctaccgc 360

gtgcaccgag cgctgctcct gctgacgccg acggcccgcc cctgggacat cactaggccc 420

ctgaagcgtg cgctcagcct ccggggaccc cgtgctcccg cattacgcct gcgcctgacg 480

ccgcctccgg acctggctat gctgccctct ggcggcacgc agctggaact gcgcttacgg 540

gtagccgccg gcaggggggcg ccgaagcgcg catgcgcacc caagagactc gtgcccactg 600

ggtccggggc gctgctgtca cttggagact gtgcaggcaa ctcttgaaga cttgggctgg 660

agcgactggg tgctgtcccc gcgccagctg cagctgagca tgtgcgtggg cgagtgtccc 720

cacctgtatc gctccgcgaa cacgcatgcg cagatcaaag cacgcctgca tggcctgcag 780

cctgacaagg tgcctgcccc gtgctgtgtc ccctccagct acaccccggt ggttcttatg 840

cacaggacag acagtggtgt gtcactgcag acttatgatg acctggtggc ccggggctgc 900

cactgcgctt ga 912

<210> 6
<211> 303
<212> PRT
<213> Mus sp.

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

Arg Phe Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ser Trp Pro
20 25 30

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro
35 40 45

```
Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu
    50                  55                  60

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu
65                  70                  75                  80

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu
                85                  90                  95

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser
            100                 105                 110

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu
        115                 120                 125

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala
    130                 135                 140

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr
145                 150                 155                 160

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu
                165                 170                 175

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala
            180                 185                 190

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu
        195                 200                 205

Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val
    210                 215                 220

Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys Val Gly Glu Cys Pro
225                 230                 235                 240

His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu
                245                 250                 255

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser
            260                 265                 270

Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser
```

275 280 285

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala
290 295 300

<210> 7
<211> 840
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 7
ctgtctctgg ccgaggcgag ccgcgcaagt ttcccgggac cctcagagtt gcactccgaa 60

gactccagat tccgagagtt gcggaaacgc tacgaggacc tgctaaccag gctgcgggcc 120

aaccagagct gggaagattc gaacaccgac ctcgtcccgg cccctgcagt ccggatactc 180

acgccagaag tgcggctggg atccggcggc cacctgcacc tgcgtatctc tcgggccgcc 240

cttcccgagg ggctccccga ggcctcccgc cttcaccggg ctctgttccg gctgtccccg 300

acggcgtcaa ggtcgtggga cgtgacacga ccgctgcggc gtcagctcag ccttgcaaga 360

ccccaggcgc ccgcgctgca cctgcgactg tcgccgccgc cgtcgcagtc ggaccaactg 420

ctggcagaat cttcgtccgc acggccccag ctggagttgc acttgcggcc gcaagccgcc 480

agggggcgcc gcagagcgcg tgcgcgcaac ggggaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 540

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 600

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 660

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 720

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 780

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcatatga 840

<210> 8
<211> 279
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 8
Leu Ser Leu Ala Glu Ala Ser Arg Ala Ser Phe Pro Gly Pro Ser Glu
1 5 10 15

Leu His Ser Glu Asp Ser Arg Phe Arg Glu Leu Arg Lys Arg Tyr Glu
20 25 30

Asp Leu Leu Thr Arg Leu Arg Ala Asn Gln Ser Trp Glu Asp Ser Asn

35 40 45

Thr Asp Leu Val Pro Ala Pro Ala Val Arg Ile Leu Thr Pro Glu Val
50 55 60

Arg Leu Gly Ser Gly Gly His Leu His Leu Arg Ile Ser Arg Ala Ala
65 70 75 80

Leu Pro Glu Gly Leu Pro Glu Ala Ser Arg Leu His Arg Ala Leu Phe
85 90 95

Arg Leu Ser Pro Thr Ala Ser Arg Ser Trp Asp Val Thr Arg Pro Leu
100 105 110

Arg Arg Gln Leu Ser Leu Ala Arg Pro Gln Ala Pro Ala Leu His Leu
115 120 125

Arg Leu Ser Pro Pro Pro Ser Gln Ser Asp Gln Leu Leu Ala Glu Ser
130 135 140

Ser Ser Ala Arg Pro Gln Leu Glu Leu His Leu Arg Pro Gln Ala Ala
145 150 155 160

Arg Gly Arg Arg Arg Ala Arg Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu
165 170 175

Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
180 185 190

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
195 200 205

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met
210 215 220

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val
225 230 235 240

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile
245 250 255

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
260 265 270

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
275

<210> 9
<211> 816
<212> ADN
<213> Mus sp.

<400> 9
tcgcaggggg acgccctggc aatgcctgaa cagcgaccct ccggccctga gtcccaactc 60

aacgccgacg agctacgggg tcgcttccag gacctgctga gccggctgca tgccaaccag 120

agccgagagg actcgaactc agaaccaagt cctgacccag ctgtccggat actcagtcca 180

gaggtgagat tggggtccca cggccagctg ctactccgcg tcaaccgggc gtcgctgagt 240

cagggtctcc ccgaagccta ccgcgtgcac cgagcgctgc tcctgctgac gccgacggcc 300

cgcccctggg acatcactag gcccctgaag cgtgcgctca gcctccgggg accccgtgct 360

cccgcattac gcctgcgcct gacgccgcct ccggacctgg ctatgctgcc ctctggcggc 420

acgcagctgg aactgcgctt acgggtagcc gccggcaggg ggcgccgaag cgcgcatgcg 480

cacccaagag actcgtgccc actgggtccg gggcgctgct gtcacttgga gactgtgcag 540

gcaactcttg aagacttggg ctggagcgac tgggtgctgt ccccgcgcca gctgcagctg 600

agcatgtgcg tgggcgagtg tccccacctg tatcgctccg cgaacacgca tgcgcagatc 660

aaagcacgcc tgcatggcct gcagcctgac aaggtgcctg ccccgtgctg tgtcccctcc 720

agctacaccc cggtggttct tatgcacagg acagacagtg gtgtgtcact gcagacttat 780

gatgacctgg tggcccgggg ctgccactgc gcttga 816

<210> 10
<211> 271
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 10

Ser Gln Gly Asp Ala Leu Ala Met Pro Glu Gln Arg Pro Ser Gly Pro
1 5 10 15

Glu Ser Gln Leu Asn Ala Asp Glu Leu Arg Gly Arg Phe Gln Asp Leu
20 25 30

Leu Ser Arg Leu His Ala Asn Gln Ser Arg Glu Asp Ser Asn Ser Glu

35 40 45

Pro Ser Pro Asp Pro Ala Val Arg Ile Leu Ser Pro Glu Val Arg Leu
50 55 60

Gly Ser His Gly Gln Leu Leu Leu Arg Val Asn Arg Ala Ser Leu Ser
65 70 75 80

Gln Gly Leu Pro Glu Ala Tyr Arg Val His Arg Ala Leu Leu Leu Leu
85 90 95

Thr Pro Thr Ala Arg Pro Trp Asp Ile Thr Arg Pro Leu Lys Arg Ala
100 105 110

Leu Ser Leu Arg Gly Pro Arg Ala Pro Ala Leu Arg Leu Arg Leu Thr
115 120 125

Pro Pro Pro Asp Leu Ala Met Leu Pro Ser Gly Gly Thr Gln Leu Glu
130 135 140

Leu Arg Leu Arg Val Ala Ala Gly Arg Gly Arg Arg Ser Ala His Ala
145 150 155 160

His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys His Leu
165 170 175

Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val
180 185 190

Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys Val Gly Glu Cys Pro
195 200 205

His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu
210 215 220

His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser
225 230 235 240

Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser
245 250 255

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly Cys His Cys Ala
260 265 270

<210> 11
<211> 339
<212> ADN
<213> Người hiện đại

<400> 11
gcgcgcaacg gggaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 60

cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 120

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 180

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 240

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 300

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcatatga 339

<210> 12
<211> 112
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 12
Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105 110

<210> 13
<211> 351

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 13
atgagcgcgc atgcgcaccc aagagactcg tgcccactgg gtccggggcg ctgctgtcac 60

ctggagactg tgcaggcaac tcttgaagac ttgggctgga gcgactgggt gttgtccccg 120

cgccagctgc agctgagcat gtgcgtgggc gagtgtcccc acctgtatcg ctccgcgaac 180

acgcatgcgc agatcaaagc acgcctgcat ggcctgcagc ctgacaaggt gcctgccccg 240

tgctgtgtcc cctccagcta caccccggtg gttcttatgc acaggacaga cagtggtgtg 300

tcactgcaga cttatgatga cctggtggcc cggggctgcc actgcgcttg a 351

<210> 14
<211> 116
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 14
Met Ser Ala His Ala His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly Pro Gly
1 5 10 15

Arg Cys Cys His Leu Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp Leu Gly
20 25 30

Trp Ser Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser Met Cys
35 40 45

Val Gly Glu Cys Pro His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His Ala Gln
50 55 60

Ile Lys Ala Arg Leu His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro Ala Pro
65 70 75 80

Cys Cys Val Pro Ser Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His Arg Thr
85 90 95

Asp Ser Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala Arg Gly
100 105 110

Cys His Cys Ala
115

<210> 15
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 15
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 16
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 16
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 17
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 17

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80
```

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215


<210> 18
<211> 20
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 18
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1               5                   10                  15

Gly Gly Gly Ser
            20


<210> 19
```

<211> 1047
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 19
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgtggtg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 780

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 20
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 20
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
210 215 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly
225 230 235 240

```
Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
                245                 250                 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
            260                 265                 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
        275                 280                 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
    290                 295                 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
                325                 330                 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
            340                 345
```

<210> 21
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"
<400> 21

```
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc      60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac     120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag     180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac     240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc     300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc     360

ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag aaccaggtca gcctgagctg cgcggtcaaa     420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac     480

tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcgt cagcaagctc     540
```

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 22
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 22
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 23
<211> 1046
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 23
cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc 60

tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc 120

ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc 180

cgcgggagga gcagtacaac agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc 240

aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc 300

ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgaccaccc 360

tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag 420

gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact 480

acgacaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca 540

ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg 600

ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga ggtggtggat 660

ccggaggcgg tggaagcgga ggtggtggat ctggaggcgg tggaagcgcg cgcaacggag 720

accactgtcc gctcgggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg 780

aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca 840

tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc 900

tgcaccgcct gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc 960

ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt 1020

tagccaaaga ctgccactgc atatga 1046

<210> 24
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 24
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

```
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly
225                 230                 235                 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
                245                 250                 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
            260                 265                 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
        275                 280                 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
    290                 295                 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
                325                 330                 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
            340                 345
```

<210> 25
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 25
Ala Arg Asn Gly Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105 110

<210> 26
<211> 1047
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 26
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720

gacgactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 780

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg catatga 1047

<210> 27
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 27
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

```
                100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly
225                 230                 235                 240

Asp Asp Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
                245                 250                 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
            260                 265                 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
        275                 280                 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
    290                 295                 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305                 310                 315                 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
                325                 330                 335
```

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 28
<211> 230
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 28
Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

```
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly
225                 230


<210> 29
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"


<400> 29
Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                   10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110
```

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

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

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly
225

<210> 30
<211> 21
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 30
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 31
<211> 1833
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 31
ggaggtggag agcgcaaatc ttctgtcgag tgcccaccgt gcccagcacc acctgtggca 60

ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accccgaggt ccagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa aaccacggga ggagcagttc 240

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgttgtgc accaggactg gctgaacggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa ggcctcccag cccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta ccccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacacctccc 540

atgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggaggtggcg gtagcggtgg cggaggttca 720

ggtggcggcg gaagcggtgg aggaggttca gagcggaaat ccagcgttga atgtcctccg 780

tgccctgctc cacccgtcgc ggggcctagt gtcttccttt tccctccaaa accaaaggat 840

acactgatga tcagccggac ccccgaggtt acgtgcgtcg tcgtcgatgt ctcccacgag 900

gatccagagg tccaattcaa ctggtacgtg gacggggtcg aggtgcataa tgcaaagaca 960

aagccacggg aagagcagtt taactctact ttccgcgtgg tttctgtgct gaccgtggtg 1020

caccaagatt ggctcaacgg caaggagtac aagtgcaagg taagcaataa ggggctccct 1080

gcccccattg agaagactat ctccaagaca aagggacagc cacgcgagcc acaagtctat 1140

acactccccc cttcccgcga agaaatgacc aagaatcagg ttagcctgac atgcttggtt 1200

aagggtttct acccctctga catagccgtg gagtgggaga gcaatggaca accagagaac 1260

aactacaaga ccaccccacc catgctggat agcgacggtt cattctttct gtatagtaag 1320

cttaccgtgg acaagtcccg gtggcaacaa ggaaatgtct tttcatgctc tgtgatgcac 1380

gaggccttgc ataatcacta tactcagaag agcttgagcc tcagccccgg atctggaggt 1440

ggcggatccg ggggcggtgg aagcggaggt ggtggatcgg gaggcggtgg aagcgcgcgc 1500

aacggcgacc actgtccgct cgggcccgga cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg 1560

tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc 1620

atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag 1680

acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc 1740

tacaatccca tggtgctcat tcaaaagacc gacaccgggg tgtcgctcca gacctatgat 1800

gacttgttag ccaaagactg ccactgcata tga 1833

<210> 32
<211> 610
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 32
Gly Gly Gly Glu Arg Lys Ser Ser Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
65 70 75 80

Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

```
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
225                 230                 235                 240

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Arg Lys Ser Ser Val
                245                 250                 255

Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
            260                 265                 270

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
        275                 280                 285

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
    290                 295                 300

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
305                 310                 315                 320

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
                325                 330                 335

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
            340                 345                 350

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
        355                 360                 365
```

```
Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
    370                 375                 380

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
385                 390                 395                 400

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
                405                 410                 415

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
            420                 425                 430

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
        435                 440                 445

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
    450                 455                 460

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly
465                 470                 475                 480

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
                485                 490                 495

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
            500                 505                 510

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
        515                 520                 525

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
    530                 535                 540

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
545                 550                 555                 560

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
                565                 570                 575

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
            580                 585                 590
```

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
595 600 605

Cys Ile
610

<210> 33
<211> 218
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 33
Gly Gly Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
1 5 10 15

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
145 150 155 160

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
165 170 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
180 185 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
195 200 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 34
<211> 25
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 34
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 35
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 35
Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
1 5 10 15

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
20 25 30

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

```
        35                  40                  45

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    50                  55                  60

Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln
65                  70                  75                  80

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
                85                  90                  95

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro
            100                 105                 110

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
        115                 120                 125

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    130                 135                 140

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
145                 150                 155                 160

Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
                165                 170                 175

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
            180                 185                 190

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
        195                 200                 205

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215


<210> 36
<211> 1809
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"
```

<400> 36
ggcggtggag ctccgccggt ggctggaccc tcagtgttcc tctttccacc gaagccgaag 60

gacaccctta tgattagccg gaccccagag gtcacttgcg tcgtcgtgga cgtgtcccat 120

gaggatcccg aagtgcagtt taactggtat gtggacggag tggaggtcca taacgccaag 180

accaagccaa gggaagaaca gttcaatagc accttccggg tggtgtccgt gctcaccgtg 240

gtgcatcaag actggctgaa tggcaaagag tacaaatgta aggtgtcaaa caaggggctc 300

ccagccccta ttgaaaagac catctcaaag actaagggac agccacgcga acctcaagtg 360

tataccctcc cgccttcacg cgaagaaatg actaagaatc aggtcagcct tacttgtctg 420

gtcaagggct tctacccgag cgacattgca gtcgaatggg agagcaatgg tcagccagag 480

aataactaca agaccactcc tcccatgctt gatagcgatg gaagcttttt cctttacagc 540

aagcttactg tggataagtc tcgctggcaa cagggaaatg tgttcagctg ttcagtgatg 600

catgaagcac tccacaatca ttacacccag aagtcactca gcctctcacc cggaggagga 660

ggcggttctg gtggaggagg gtctggaggt ggagggagcg gcggaggcgg gtctggcggt 720

ggtgggtctg agaggaagtc atcagtggaa tgcccaccat gccctgctcc tcccgtggcc 780

ggtccgagcg tgtttctctt cccacctaag cccaaggaca ctctgatgat ctcacggact 840

ccggaagtga cttgtgtggt ggtggacgtg tctcatgagg accctgaagt gcagttcaac 900

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagttc 960

aattccacct ttcgcgtggt gagcgtcctg accgtcgtgc accaggactg gcttaacgga 1020

aaggaataca agtgcaaggt gtccaacaaa ggccttccag ctcccattga gaaaaccatc 1080

tctaaaacta agggtcaacc aagggaaccc caagtctaca ccctccctcc gtctagagaa 1140

gagatgacca aaaaccaggt gtccctgacc tgtctggtga agggatttta cccctcagac 1200

atcgccgtgg agtgggaaag caacggacag cccgaaaaca actataagac tacccctcct 1260

atgctggact cagacggatc tttcttcctc tatagcaagc tcactgtgga caaatccaga 1320

tggcaacaag ggaatgtgtt ctcatgcagc gtgatgcacg aggctcttca caaccactat 1380

acccagaaga gcctgtctct ttcacctggt tccggaggtg gtgggagcgg agggggtgga 1440

tcaggtggtg gagggtccgg aggcggagga tccgcacgga atggcgacca ctgtccactg 1500

ggacccggaa gatgttgtcg cctccacacc gtgagggcct ctctggagga ccttggctgg 1560

gccgactggg tcctgtcacc tcgggaggtc caagtcacca tgtgtatcgg agcctgcccc 1620

agccaattca gagcagcaaa tatgcacgca cagattaaga ccagcctgca tcggcttaaa 1680

cctgatactg tgccggctcc ttgttgcgtg ccagcatctt acaacccgat ggtgctgatc 1740

cagaaaaccg ataccggtgt ctccctccag acttacgacg acctccttgc aaaggactgc 1800

cattgcatc 1809

<210> 37
<211> 591
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 37
Gly Gly Gly Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
1 5 10 15

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
20 25 30

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
35 40 45

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
50 55 60

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
65 70 75 80

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
85 90 95

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
100 105 110

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
115 120 125

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
130 135 140

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
145 150 155 160

```
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
                165                 170                 175

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
            180                 185                 190

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
        195                 200                 205

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    210                 215                 220

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
225                 230                 235                 240

Gly Gly Ser Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
                245                 250                 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
            260                 265                 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
        275                 280                 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
    290                 295                 300

Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
305                 310                 315                 320

Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
                325                 330                 335

Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
            340                 345                 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
        355                 360                 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
    370                 375                 380
```

```
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385                 390                 395                 400

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
                405                 410                 415

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
            420                 425                 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
        435                 440                 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
    450                 455                 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala
465                 470                 475                 480

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
                485                 490                 495

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
            500                 505                 510

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
        515                 520                 525

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
    530                 535                 540

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
545                 550                 555                 560

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
                565                 570                 575

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
            580                 585                 590
```

<210> 38
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 38
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 39
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 39
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

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

165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 40
<211> 23
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: peptit tổng hợp"

<400> 40
Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gly Ser Ala Thr His Leu
20

<210> 41
<211> 1053
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 41
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagaccaaa 180

ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccga gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta ccccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgg atccggttct 660

gctactggtg gttccggctc cgtcgcaagc tctggttcag gcagtgcgac tcatctggca 720

cggaacgggg accattgtcc cctgggacct ggtcggtgct gccggcttca caccgtcaga 780

gcctctctgg aggaccttgg atgggctgat tgggtgctga gccctcggga ggtgcaagtc 840

accatgtgca tcggggcctg ccctagccag ttccgcgcag ccaacatgca cgctcagatc 900

aaaacctctc ttcacagact gaagcccgac accgtgccag caccttgctg tgtgccggcc 960

tcttataacc ccatggtcct cattcagaaa accgacaccg gagtgtcact tcagacttac 1020

gatgacctcc tggccaagga ctgccactgc ata 1053

<210> 42
<211> 351
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 42
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

```
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Ala Thr Gly Gly
    210                 215                 220

Ser Gly Ser Val Ala Ser Ser Gly Ser Gly Ser Ala Thr His Leu Ala
225                 230                 235                 240

Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
                245                 250                 255

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
            260                 265                 270

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
        275                 280                 285

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
    290                 295                 300

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
305                 310                 315                 320
```

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
325 330 335

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345 350

<210> 43
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 43
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaa 180

ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaatataaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

ctgccgccga gccgcgaaga aatgaccaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420

ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

tatgatacca ccccgccggt gctggatagc gatggcagct tttttctgta tagcgatctg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600

gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcaa a 651

<210> 44
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 44
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 45
<211> 984
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 45
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 46
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 46
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
          20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
      35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
  50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240
```

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 47
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 47
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 48
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 48
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 49
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 49
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 50
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 50
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu

```
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
        275                 280                 285
```

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 51
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 51
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgcctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 52
Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
1 5 10 15

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
20 25 30

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
35 40 45

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
50 55 60

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
65 70 75 80

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
85 90 95

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105 110

<210> 53
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 53
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 54
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 54
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
        275                 280                 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
    290                 295                 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305                 310                 315                 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 55
<211> 109
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 55
Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
1 5 10 15

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
20 25 30

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
35 40 45

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
50 55 60

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

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
85 90 95

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
100 105

<210> 56
<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 56
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 57
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 57
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
    210                 215                 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225                 230                 235                 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
                245                 250                 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
            260                 265                 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
    290                 295                 300
```

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 58
<211> 4
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 58
Gly Gly Gly Gly
1

<210> 59
<211> 996
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 59
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 60
<211> 332
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 60
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

```
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly
    210                 215                 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
225                 230                 235                 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
                245                 250                 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
            260                 265                 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
        275                 280                 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
    290                 295                 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
305                 310                 315                 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325                 330
```

<210> 61
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 61
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 62
<211> 1002
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 62
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccgcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 960

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 63
<211> 333

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polypeptit tổng hợp"

<400> 63
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn
    210                 215                 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
225                 230                 235                 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
                245                 250                 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
            260                 265                 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
        275                 280                 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
    290                 295                 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325                 330
```

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 64
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1   5   10

<210> 65
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 65
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 66
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 66
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255
```

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 67
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 67
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc agctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 68
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 68
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
            260                 265                 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
        275                 280                 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
    290                 295                 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305                 310                 315                 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
                325                 330                 335

Cys Ile
```

<210> 69

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

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 69
Gly Gly Gly Gly Pro
1 5

<210> 70
<211> 999
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 70
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cccgcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 960

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcata 999

<210> 71
<211> 333
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 71
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

```
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Ala Arg Asn
    210                 215                 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
225                 230                 235                 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
                245                 250                 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
            260                 265                 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
        275                 280                 285

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
    290                 295                 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325                 330


<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 72
Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly Gly Pro
1               5                   10


<210> 73
<211> 1017
```

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 73
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cctggaggcg gtggaccagc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga 1017

<210> 74
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 74
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Pro Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Pro Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240
```

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 75
<211> 5
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 75
Gly Gly Gly Gly Gln
1 5

<210> 76
<211> 1002
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 76
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

actgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

caggcgcgca acggagacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 720

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 780

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 840

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 900

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 960

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcatat ga 1002

<210> 77
<211> 333
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 77
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

```
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Ala Arg Asn
    210                 215                 220

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
225                 230                 235                 240

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
                245                 250                 255

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
            260                 265                 270

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
        275                 280                 285
```

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
290 295 300

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
305 310 315 320

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330

<210> 78
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 78
Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly Gly Gln
1 5 10

<210> 79
<211> 1017
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 79
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cagggaggcg gtggacaggc gcgcaacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg catatga 1017

<210> 80
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 80
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gln Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
            260                 265                 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
        275                 280                 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
    290                 295                 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305                 310                 315                 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
                325                 330                 335

Cys Ile
```

<210> 81
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 81
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 82
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 82

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
    210                 215                 220
```

Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225 230 235 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 83
<211> 1005
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 83
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cagggaggcg gtggacaggg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 720

cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 780

gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg 840

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 900

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 960

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 84
<211> 335
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 84
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

```
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gln Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
225                 230                 235                 240

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
                245                 250                 255

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
            260                 265                 270

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
        275                 280                 285

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
    290                 295                 300

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
305                 310                 315                 320

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325                 330                 335
```

<210> 85
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 85
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

```
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215

<210> 86
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 86
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 87
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 87
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagaccaaa 180

ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta ccccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt cacctggcgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 88
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 88
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 89
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 89
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 90
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 90
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 91
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 91

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45
```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 92
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 92

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 93
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 93
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270
```

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 94
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 94
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagaccaaa 180

ccccgcgaag aacagtacaa tagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta ccccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 95
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 95
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 96
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 96
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

```
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255
```

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 97
<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 97
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 98
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 98
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
210 215 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225 230 235 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
245 250 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
260 265 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
275 280 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
290 295 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305 310 315 320

Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 99
<211> 996
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 99
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg tggaggtggt 660

gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 100
<211> 332
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 100
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly
    210                 215                 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
225                 230                 235                 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
                245                 250                 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
            260                 265                 270
```

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330

<210> 101
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 101
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 102
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 102
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

```
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
            260                 265                 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
        275                 280                 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
    290                 295                 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305                 310                 315                 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
                325                 330                 335

Cys Ile
```

<210> 103
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 103
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

cagggaggcg gtggacaggc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 104
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 104
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

```
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Gln Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Gln Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
            260                 265                 270
```

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 105
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 105
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 106
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 106

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60
```

```
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 107
<211> 1014
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 107
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaa 180

ccgcgcgaag aacagtataa cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaatataaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

tgcccgccga gccgcgaaga aatgaccaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420

ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

tatgatacca ccccgccggt gctggatagc gatggcagct tttttctgta tagcgatctg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600

gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgg cggcggcggc 660

agcggcggcg gcggcagcgc gcgcaacggc gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc 720

tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg 780

agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc attggcgcgt gcccgagcca gtttcgcgcg 840

gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc ctgcatcgcc tgaaaccgga taccgtgccg 900

gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc 960

ggcgtgagcc tgcagaccta tgatgatctg ctggcgaaag attgccattg catt 1014

<210> 108
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 108
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

```
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
                245                 250                 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
            260                 265                 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
        275                 280                 285
```

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 109
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 109
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

tgtcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 110
<211> 585
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 110

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro

```
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445
```

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 111
<211> 2154
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 111
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggagg tggtggatcc ggaggcggtg gaagcggagg tggtggatct 1800

ggaggcggtg gaagcgcgcg caacggagac cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc 1860

cgtctgcaca cggtccgcgc gtcgctggaa gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg 1920

ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca 1980

aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg 2040

ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg 2100

gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta gccaaagact gccactgcat atga 2154

<210> 112
<211> 717
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 112
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

```
Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380
```

```
Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
        515                 520                 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
    530                 535                 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545                 550                 555                 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
                565                 570                 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
            580                 585                 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn
        595                 600                 605
```

Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr
610 615 620

Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser
625 630 635 640

Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln
645 650 655

Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg
660 665 670

Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr
675 680 685

Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln
690 695 700

Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 113
Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
1 5

<210> 114
<211> 2121
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 114
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggatc cccagctcca gctccaggaa gcgcgcgcaa cggagaccac 1800

tgtccgctcg ggcccgggcg ttgctgccgt ctgcacacgg tccgcgcgtc gctggaagac 1860

ctgggctggg ccgattgggt gctgtcgcca cgggaggtgc aagtgaccat gtgcatcggc 1920

gcgtgcccga gccagttccg ggcggcaaac atgcacgcgc agatcaagac gagcctgcac 1980

cgcctgaagc ccgacacggt gccagcgccc tgctgcgtgc ccgccagcta caatcccatg 2040

gtgctcattc aaaagaccga caccggggtg tcgctccaga cctatgatga cttgttagcc 2100

aaagactgcc actgcatatg a 2121

<210> 115
<211> 706
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 115
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

```
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365
```

```
Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
        515                 520                 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
    530                 535                 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545                 550                 555                 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
                565                 570                 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro
            580                 585                 590
```

Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
595 600 605

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
610 615 620

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
625 630 635 640

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
645 650 655

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
660 665 670

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
675 680 685

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
690 695 700

Cys Ile
705

<210> 116
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 116
Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 117
<211> 2136
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 117
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggatc cccagctcca gctccacccg cacctgcccc tggaagcgcg 1800

cgcaacggag accactgtcc gctcgggccc gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc 1860

gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg 1920

accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc 1980

aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc 2040

agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat 2100

gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc atatga 2136

<210> 118
<211> 711
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 118
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

```
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
```

```
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
        515                 520                 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
    530                 535                 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545                 550                 555                 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
                565                 570                 575
```

```
Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Pro Ala Pro Ala Pro
            580                 585                 590

Pro Ala Pro Ala Pro Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu
        595                 600                 605

Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu
    610                 615                 620

Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val
625                 630                 635                 640

Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met
                645                 650                 655

His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val
            660                 665                 670

Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile
        675                 680                 685

Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu
    690                 695                 700

Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705                 710


<210> 119
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"


<400> 119
Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser
1               5                   10


<210> 120
<211> 2127
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo
```

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 120
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aaggaagcgc gcgcaacgga 1800

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 1860

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 1920

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 1980

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 2040

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 2100

ttagccaaag actgccactg catatga 2127

<210> 121
<211> 708
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 121
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

```
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320
```

```
Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
        515                 520                 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
    530                 535                 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
```

545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
580 585 590

Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
595 600 605

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
610 615 620

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
625 630 635 640

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
645 650 655

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
660 665 670

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
675 680 685

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
690 695 700

Cys His Cys Ile
705

<210> 122
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 122
Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 123
<211> 2148
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 123
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagccca agcagctcag 1800

cagggaagcg cgcgcaacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 1860

cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 1920

gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg 1980

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 2040

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2100

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcatatga 2148

<210> 124
<211> 715
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 124
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

```
Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
                85                  90                  95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285
```

```
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510
```

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
580 585 590

Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp
595 600 605

His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg
610 615 620

Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg
625 630 635 640

Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg
645 650 655

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys
660 665 670

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro
675 680 685

Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr
690 695 700

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705 710 715

<210> 125
<211> 22
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Peptit tổng hợp"

<400> 125
Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
1 5 10 15

Ala Ala Lys Ala Gly Gly
20

<210> 126
<211> 2175
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 126
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggagg caacgccgag gctgccgcta aggaagccgc tgccaaggag 1800

gccgcagcaa aagaggctgc agctaaggcc ggaggagcgc gcaacggaga ccactgtccg 1860

ctcgggcccg ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc 1920

tgggccgatt gggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 1980

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 2040

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catggtgctc 2100

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgctc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 2160

tgccactgca tatga 2175

<210> 127
<211> 724
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 127
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

```
Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
            20                  25                  30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
        35                  40                  45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
    50                  55                  60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65                  70                  75                  80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
                85                  90                  95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240
```

```
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
                325                 330                 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
            340                 345                 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
        355                 360                 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
    370                 375                 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385                 390                 395                 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
                405                 410                 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
            420                 425                 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
        435                 440                 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
    450                 455                 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
```

```
465                 470                 475                 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
                485                 490                 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
            500                 505                 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
        515                 520                 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
    530                 535                 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545                 550                 555                 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
                565                 570                 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Asn Ala Glu Ala Ala
            580                 585                 590

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala
        595                 600                 605

Lys Ala Gly Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly
    610                 615                 620

Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly
625                 630                 635                 640

Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys
                645                 650                 655

Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln
            660                 665                 670

Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro
        675                 680                 685

Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr
    690                 695                 700
```

Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp
705 710 715 720

Cys His Cys Ile

<210> 128
<211> 30
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 128
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 129
<211> 2184
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 129
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggagg tggtggctct ggaggcggtg gaagcggagg cggtggatcc 1800

ggaggcggtg gaagcggagg tggtggatct ggaggcggtg gaagcgcgcg caacggagac 1860

cactgtccgc tcgggcccgg gcgttgctgc cgtctgcaca cggtccgcgc gtcgctggaa 1920

gacctgggct gggccgattg ggtgctgtcg ccacgggagg tgcaagtgac catgtgcatc 1980

ggcgcgtgcc cgagccagtt ccgggcggca aacatgcacg cgcagatcaa gacgagcctg 2040

caccgcctga agcccgacac ggtgccagcg ccctgctgcg tgcccgccag ctacaatccc 2100

atggtgctca ttcaaaagac cgacaccggg gtgtcgctcc agacctatga tgacttgtta 2160

gccaaagact gccactgcat atga 2184

<210> 130
<211> 777
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 130
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu
50 55 60

Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val
85 90 95

Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys
100 105 110

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala
115 120 125

Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln
130 135 140

Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro
145 150 155 160

Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala
165 170 175

Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile

```
            180                 185                 190

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala
        195                 200                 205

Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys
    210                 215                 220

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys
225                 230                 235                 240

Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe
                245                 250                 255

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg
            260                 265                 270

Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu
        275                 280                 285

Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala
    290                 295                 300

Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser
305                 310                 315                 320

Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys
                325                 330                 335

Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu
            340                 345                 350

Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn
        355                 360                 365

Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr
    370                 375                 380

Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala
385                 390                 395                 400

Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro
                405                 410                 415
```

```
His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
            420                 425                 430

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu
        435                 440                 445

Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys
    450                 455                 460

Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu
465                 470                 475                 480

Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met
                485                 490                 495

Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val
            500                 505                 510

Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr
        515                 520                 525

Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp
    530                 535                 540

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His
545                 550                 555                 560

Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln
                565                 570                 575

Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu
            580                 585                 590

Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys
        595                 600                 605

Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys
    610                 615                 620

Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser
625                 630                 635                 640
```

```
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
                645                 650                 655

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys
            660                 665                 670

Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser
        675                 680                 685

Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val
    690                 695                 700

Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala
705                 710                 715                 720

Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp
                725                 730                 735

Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val
            740                 745                 750

Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp
        755                 760                 765

Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
    770                 775
```

<210> 131
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 131

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45
```

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215


<210> 132
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"


<400> 132
```

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 133

<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 133
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 134
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 134
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

```
1               5                   10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
    210                 215                 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225                 230                 235                 240
```

```
Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
                245                 250                 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
            260                 265                 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
    290                 295                 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305                 310                 315                 320

Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 135
<211> 654
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 135
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgcctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa atga 654

<210> 136
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 136
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 137
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 137

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220
```

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 138
<211> 996
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 138
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 139
<211> 332
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 139
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asp Gly
    210                 215                 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
225                 230                 235                 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
                245                 250                 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
            260                 265                 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
        275                 280                 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
    290                 295                 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
305                 310                 315                 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325                 330
```

<210> 140
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 140
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 141
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 141
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 142
<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 142
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 143
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 143
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

```
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
    210                 215                 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225                 230                 235                 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
                245                 250                 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
            260                 265                 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
    290                 295                 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305                 310                 315                 320

Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 144
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 144
gccccagagc tgcttggtgg accatccgtg ttcctgtttc ctccaaagcc gaaggacacc 60

ctgatgatct caagaactcc ggaagtgact tgcgtcgtcg tggacgtgtc acatgaggat 120

ccagaggtca agttcaattg gtatgtggac ggagtggaag tgcataacgc caagaccaaa 180

ccccgcgaag aacagtacgg gagcacctac cgcgtggtga gcgtccttac tgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta ccccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 145
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 145
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 146
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 146
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 147
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 147
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 148
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 148
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 149
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 149
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaa 180

ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaatataaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

tgcccgccga gccgcaaaga aatgaccaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420

ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct tttttctgta tagcaaactg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600

gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcaacggc 660

gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg 720

gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780

attggcgcgt gcccgagcca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840

ctgcatcgcc tgaaaccgga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900

ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggcgtgagcc tgcagaccta tgatgatctg 960

ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 150
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 150
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 151
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 151
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg gagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

tgtcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 152
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 152
gcgccggaac tgctgggcgg cccgagcgtg tttctgtttc cgccgaaacc gaaagatacc 60

ctgatgatta gccgcacccc ggaagtgacc tgcgtggtgg tggatgtgag ccatgaagat 120

ccggaagtga aatttaactg gtatgtggat ggcgtggaag tgcataacgc gaaaaccaaa 180

ccgcgcgaag aacagtatgg cagcacctat cgcgtggtga gcgtgctgac cgtgctgcat 240

caggattggc tgaacggcaa agaatataaa tgcaaagtga gcaacaaagc gctgccggcg 300

ccgattgaaa aaaccattag caaagcgaaa ggccagccgc gcgaaccgca ggtgtatacc 360

tgcccgccga gccgcaaaga aatgaccaaa aaccaggtga gcctgacctg cctggtgaaa 420

ggcttttatc cgagcgatat tgcggtggaa tgggaaagca acggccagcc ggaaaacaac 480

tataaaacca ccccgccggt gctgaaaagc gatggcagct tttttctgta tagcaaactg 540

accgtggata aaagccgctg gcagcagggc aacgtgttta gctgcagcgt gatgcatgaa 600

gcgctgcata accattatac ccagaaaagc ctgagcctga gcccgggcgc gcgcgatggc 660

gatcattgcc cgctgggccc gggccgctgc tgccgcctgc ataccgtgcg cgcgagcctg 720

gaagatctgg gctgggcgga ttgggtgctg agcccgcgcg aagtgcaggt gaccatgtgc 780

attggcgcgt gcccgagcca gtttcgcgcg gcgaacatgc atgcgcagat taaaaccagc 840

ctgcatcgcc tgaaaccgga taccgtgccg gcgccgtgct gcgtgccggc gagctataac 900

ccgatggtgc tgattcagaa aaccgatacc ggcgtgagcc tgcagaccta tgatgatctg 960

ctggcgaaag attgccattg catt 984

<210> 153
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 153
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

```
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
        275                 280                 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
    290                 295                 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305                 310                 315                 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 154
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 154
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys
210

<210> 155
<211> 209

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 155
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 156
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 156
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 157
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 157
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 158
<211> 633
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 158
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 633

<210> 159
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 159
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 160
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 160
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320

Ile

<210> 161
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 161
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

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

50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys
210

<210> 162
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 162
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 163
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 163
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 164
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 164
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        35                  40                  45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
    210                 215                 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
                245                 250                 255
```

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 165
<211> 630
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 165
ccatccgtgt tcctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg 60

gaagtgactt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagaggtcaa gttcaattgg 120

tatgtggacg gagtggaagt gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacaat 180

agcacctacc gcgtggtgag cgtccttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag 240

gaatacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctccccgctc ccatcgaaaa gaccatctca 300

aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacttgt ctcgtgaagg gcttctatcc cagcgatatt 420

gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact acaaaactac cccacccgtg 480

ctgaaatctg atgggtcctt cttcctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgctgg 540

caacaaggca atgtctttag ctgctcagtg atgcatgagg ctctccataa tcactacact 600

cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 166
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 166
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 167
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 167
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        35                  40                  45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
    210                 215                 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225                 230                 235                 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
                245                 250                 255
```

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320

Ile

<210> 168
<211> 227
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 168
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 169
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 169
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 170
<211> 1005
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 170
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc 540

gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 720

cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 780

gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg 840

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 900

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 960

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 1005

<210> 171
<211> 335
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 171
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

```
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
225                 230                 235                 240

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
                245                 250                 255

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
            260                 265                 270
```

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
275 280 285

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
290 295 300

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
305 310 315 320

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330 335

<210> 172
<211> 681
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 172
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag 420

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctgaagtcc 540

gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtaa a 681

<210> 173
<211> 1014
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 173
gacaaaactc acacatgccc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc 60

ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca 120

tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac 180

ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac 240

cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag 300

tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 360

gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 420

aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag 480

tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc 540

gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 600

aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 660

ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 720

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 780

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 840

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 900

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 960

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 1014

<210> 174
<211> 338
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 174
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
225                 230                 235                 240
```

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
245 250 255

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
260 265 270

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
275 280 285

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
290 295 300

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
305 310 315 320

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
325 330 335

Cys Ile

<210> 175
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 175
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

```
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Lys
    210


<210> 176
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"


<400> 176
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1               5                   10                  15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            20                  25                  30
```

```
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        35                  40                  45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly
```

<210> 177
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 177
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 178
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 178
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
    210                 215                 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
                245                 250                 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
            260                 265                 270
```

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 179
<211> 633
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 179
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tga 633

<210> 180
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 180

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 181
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 181
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

```
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
    210                 215                 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225                 230                 235                 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
                245                 250                 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
            260                 265                 270
```

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320

Ile

<210> 182
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 182
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys
210

<210> 183
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 183
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 184
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 184
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 185
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 185
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
    210                 215                 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225                 230                 235                 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
                245                 250                 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
            260                 265                 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
        275                 280                 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
    290                 295                 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305                 310                 315
```

<210> 186

<211> 630
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 186
ccatccgtgt tcctgtttcc tccaaagccg aaggacaccc tgatgatctc aagaactccg 60

gaagtgactt gcgtcgtcgt ggacgtgtca catgaggatc cagaggtcaa gttcaattgg 120

tatgtggacg gagtggaagt gcataacgcc aagaccaaac cccgcgaaga acagtacggg 180

agcacctacc gcgtggtgag cgtccttact gtgctccacc aggactggct taatgggaag 240

gaatacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctccccgctc ccatcgaaaa gaccatctca 300

aaggcaaagg ggcaaccaag ggaacctcaa gtgtacaccc tgcctccgtg caggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacttgt ctcgtgaagg gcttctatcc cagcgatatt 420

gctgtggaat gggagtcaaa tggccagccc gagaataact acaaaactac cccacccgtg 480

ctgaaatctg atgggtcctt cttcctttac tccaagctga ccgtggacaa gagccgctgg 540

caacaaggca atgtctttag ctgctcagtg atgcatgagg ctctccataa tcactacact 600

cagaagtcac tgtccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 187
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 187
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggg 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 188
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 188
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
    210                 215                 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225                 230                 235                 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
                245                 250                 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
            260                 265                 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
        275                 280                 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
    290                 295                 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305                 310                 315                 320

Ile
```

<210> 189
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 189
Met Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
20 25 30

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
35 40 45

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
50 55 60

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
65 70 75 80

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
85 90 95

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
100 105 110

Ile

<210> 190
<211> 342
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 190

atggcgcgca acggggacca ctgtccgctc gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg 60

gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg 120

caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg 180

cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg 240

cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag 300

acctatgatg acttgttagc caaagactgc cactgcatat aa 342

<210> 191
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 191
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

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

130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys
210

<210> 192
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 192
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 193
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 193
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 194
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 194
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 195
<211> 630
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 195
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 196
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 196
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 197
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 197
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
    210                 215                 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225                 230                 235                 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
                245                 250                 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
            260                 265                 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
        275                 280                 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
    290                 295                 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305                 310                 315                 320

Ile
```

<210> 198
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 198
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

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

180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Lys
210

<210> 199
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 199
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 200
<211> 954
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 200
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgga gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc 660

tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg 720

tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg 780

gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca 840

gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc 900

ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg ttagccaaag actgccactg cata 954

<210> 201
<211> 318
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 201
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His
210 215 220

Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu
225 230 235 240

Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser
245 250 255

Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His
260 265 270

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
275 280 285

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
290 295 300

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 202
<211> 630
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 202
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatg ccggaaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 480

ctgaagtccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 630

<210> 203
<211> 963
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 203
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 60

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 120

tacgtggacg gcgtggaggt gcataattgc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 180

agcacgtacc gtgtggtcag cgtctgcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 240

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 300

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtgcaccc tgcccccatc ccgggaggag 360

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 420

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acgacaccac gcctcccgtg 480

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcgacctca ccgtggacaa gagcaggtgg 540

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 600

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtgcg cgcgacggag accactgtcc gctcgggccc 660

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 720

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 780

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 840

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 900

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 960

ata 963

<210> 204
<211> 321
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 204
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys
210 215 220

Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp
225 230 235 240

Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala
245 250 255

Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr
260 265 270

Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val
275 280 285

Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly
290 295 300

Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys
305 310 315 320

Ile

<210> 205
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 205

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                  10                  15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Lys
    210
```

<210> 206

<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 206
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly
210

<210> 207
<211> 960
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 207
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cgggcccggg 660

cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720

gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780

cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg 840

gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc tacaatccca tggtgctcat tcaaaagacc 900

gacaccgggg tgtcgctcca gacctatgat gacttgttag ccaaagactg ccactgcata 960

<210> 208
<211> 320
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 208

Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu
1				5					10					15	

Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser
			20					25					30		

His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu
		35					40					45			

Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr
	50					55					60				

Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn
65					70					75					80

Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro
				85					90					95	

Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln
			100					105					110		

Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val
		115					120					125			

Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val
	130					135					140				

Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Asp	Thr	Thr	Pro
145					150					155					160

Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Asp	Leu	Thr
				165					170					175	

Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val
			180					185					190		

Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu
		195					200					205			

Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
210 215 220

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
225 230 235 240

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
245 250 255

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
260 265 270

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
275 280 285

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
290 295 300

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315 320

<210> 209
<211> 636
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 209
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480

cccgtgctga agtccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 210
<211> 969
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 210
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660

gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720

gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg 780

agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag 840

cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900

caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag acctatgatg acttgttagc caaagactgc 960

cactgcata 969

<210> 211
<211> 323
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 211
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
210 215 220

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
225 230 235 240

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
245 250 255

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
305 310 315 320

His Cys Ile

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

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 212
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly Lys
210

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

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 213
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly
210

<210> 214
<211> 960
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 214
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtggagacc actgtccgct cgggcccggg 660

cgttgctgcc gtctgcacac ggtccgcgcg tcgctggaag acctgggctg ggccgattgg 720

gtgctgtcgc cacgggaggt gcaagtgacc atgtgcatcg gcgcgtgccc gagccagttc 780

cgggcggcaa acatgcacgc gcagatcaag acgagcctgc accgcctgaa gcccgacacg 840

gtgccagcgc cctgctgcgt gcccgccagc tacaatccca tggtgctcat tcaaaagacc 900

gacaccgggg tgtcgctcca gacctatgat gacttgttag ccaaagactg ccactgcata 960

<210> 215
<211> 320
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 215
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

```
                20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg
    210                 215                 220

Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp
225                 230                 235                 240

Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys
                245                 250                 255
```

Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser
260 265 270

Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro
275 280 285

Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val
290 295 300

Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315 320

<210> 216
<211> 636
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 216
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatgccgg 360

aaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 480

cccgtgctga agtccgacgg ctccttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 636

<210> 217
<211> 969
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 217
ggtggcccgt cagtcttcct cttcccccca aaacccaagg acaccctcat gatctcccgg 60

acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 120

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag 180

tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 240

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtctccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 300

atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt gcaccctgcc cccatcccgg 360

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 420

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacga caccacgcct 480

cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc ctctatagcg acctcaccgt ggacaagagc 540

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 600

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtgcgcgcg acggagacca ctgtccgctc 660

gggcccgggc gttgctgccg tctgcacacg gtccgcgcgt cgctggaaga cctgggctgg 720

gccgattggg tgctgtcgcc acgggaggtg caagtgacca tgtgcatcgg cgcgtgcccg 780

agccagttcc gggcggcaaa catgcacgcg cagatcaaga cgagcctgca ccgcctgaag 840

cccgacacgg tgccagcgcc ctgctgcgtg cccgccagct acaatcccat ggtgctcatt 900

caaaagaccg acaccggggt gtcgctccag acctatgatg acttgttagc caaagactgc 960

cactgcata 969

<210> 218
<211> 323
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 218
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

```
                20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
    210                 215                 220

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
225                 230                 235                 240

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
                245                 250                 255
```

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
260 265 270

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
275 280 285

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
290 295 300

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
305 310 315 320

His Cys Ile

<210> 219
<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 219
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            100                 105                 110

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Lys
    210
```

<210> 220
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 220

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            20                  25                  30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        35                  40                  45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    50                  55                  60
```

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                85                  90                  95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly
    210
```

<210> 221
<211> 957
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 221
ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 300

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 360

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 420

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 480

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 540

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 660

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 720

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 780

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 840

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 900

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 957

<210> 222
<211> 319
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 222
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

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

65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
210 215 220

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
225 230 235 240

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
245 250 255

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
260 265 270

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
275 280 285

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
290 295 300

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305 310 315

<210> 223
<211> 633
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 223
ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 300

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccggaag 360

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 420

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 480

gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 540

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633

<210> 224
<211> 1032
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 224
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccactgtccg 720

ctcgggcccg ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc 780

tgggccgatt gggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catggtgctc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgctc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 225
<211> 322
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 225
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                85                  90                  95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
    210                 215                 220

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
225                 230                 235                 240

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
                245                 250                 255

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
            260                 265                 270

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
        275                 280                 285
```

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
290 295 300

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
305 310 315 320

Cys Ile

<210> 226
<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 226
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140

```
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Lys
    210
```

<210> 227
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 227

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            20                  25                  30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        35                  40                  45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    50                  55                  60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                85                  90                  95
```

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

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145 150 155 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205

Pro Gly
210

<210> 228
<211> 1023
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 228
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 780

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 900

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020

ata 1023

<210> 229
<211> 319
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 229
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            100                 105                 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu
    210                 215                 220

His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val
225                 230                 235                 240

Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro
                245                 250                 255

Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu
            260                 265                 270

His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala
        275                 280                 285

Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser
    290                 295                 300

Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
305                 310                 315
```

<210> 230
<211> 633
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 230
ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 300

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atgccggaag 360

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 420

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 480

gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 540

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 633

<210> 231
<211> 966
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 231
ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 60

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 120

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 180

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 240

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 300

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgccccc atcccgggag 360

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 420

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 480

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 540

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 600

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 660

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 720

gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 780

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 840

gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 900

aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 960

tgcata 966

<210> 232
<211> 322
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 232
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

```
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            100                 105                 110

Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys
    210                 215                 220

Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala
225                 230                 235                 240

Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly
                245                 250                 255

Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys
            260                 265                 270

Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys
        275                 280                 285

Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr
    290                 295                 300

Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His
305                 310                 315                 320
```

Cys Ile

<210> 233
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 233
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 234
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 234
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgccccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcaacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 235
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 235
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

```
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
        275                 280                 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
    290                 295                 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305                 310                 315                 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 236
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 236

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
```

20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 237
<211> 1044
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 237
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

tccggaggcg gtggaagcgg aggtggtgga tctggaggcg gtggaagcgc gcgcaacgga 720

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 780

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 840

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 900

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 960

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 1020

ttagccaaag actgccactg cata 1044

<210> 238
<211> 348
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 238
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    210                 215                 220

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly
225                 230                 235                 240

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
```

245 250 255

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
260 265 270

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
275 280 285

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
290 295 300

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
305 310 315 320

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
325 330 335

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 239
<211> 996
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 239
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgaccacc 360

ctgccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg aggtggtgga 660

gcgcgcaacg gagaccactg tccgctcggg cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc 720

cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa 780

gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag 840

atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc 900

gccagctaca atcccatggt gctcattcaa aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc 960

tatgatgact tgttagccaa agactgccac tgcata 996

<210> 240
<211> 332
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 240
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Thr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Arg Asn Gly
210 215 220

Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val
225 230 235 240

Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro
245 250 255

Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe
260 265 270

Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu
275 280 285

Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn
290 295 300

Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr
305 310 315 320

Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325 330

<210> 241
<211> 2145
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 241
gatgcacaca agagtgaggt tgctcatcga tttaaagatt tgggagaaga aaatttcaaa 60

gccttggtgt tgattgcctt tgctcagtat cttcagcagt gtccatttga agatcatgta 120

aaattagtga atgaagtaac tgaatttgca aaaacatgtg ttgctgatga gtcagctgaa 180

aattgtgaca aatcacttca tacccttttt ggagacaaat tatgcacagt tgcaactctt 240

cgtgaaacct atggtgaaat ggctgactgc tgtgcaaaac aagaacctga gagaaatgaa 300

tgcttcttgc aacacaaaga tgacaaccca aacctccccc gattggtgag accagaggtt 360

gatgtgatgt gcactgcttt tcatgacaat gaagagacat ttttgaaaaa atacttatat 420

gaaattgcca gaagacatcc ttacttttat gccccggaac tccttttctt tgctaaaagg 480

tataaagctg cttttacaga atgttgccaa gctgctgata aagctgcctg cctgttgcca 540

aagctcgatg aacttcggga tgaagggaag gcttcgtctg ccaaacagag actcaagtgt 600

gccagtctcc aaaaatttgg agaaagagct ttcaaagcat gggcagtagc tcgcctgagc 660

cagagatttc ccaaagctga gtttgcagaa gtttccaagt tagtgacaga tcttaccaaa 720

gtccacacgg aatgctgcca tggagatctg cttgaatgtg ctgatgacag ggcggacctt 780

gccaagtata tctgtgaaaa tcaagattcg atctccagta aactgaagga atgctgtgaa 840

aaacctctgt tggaaaaatc ccactgcatt gccgaagtgg aaaatgatga gatgcctgct 900

gacttgcctt cattagctgc tgattttgtt gaaagtaagg atgtttgcaa aaactatgct 960

gaggcaaagg atgtcttcct gggcatgttt ttgtatgaat atgcaagaag gcatcctgat 1020

tactctgtcg tgctgctgct gagacttgcc aagacatatg aaaccactct agagaagtgc 1080

tgtgccgctg cagatcctca tgaatgctat gccaaagtgt tcgatgaatt taaacctctt 1140

gtggaagagc ctcagaattt aatcaaacaa aattgtgagc tttttgagca gcttggagag 1200

tacaaattcc agaatgcgct attagttcgt tacaccaaga aagtacccca agtgtcaact 1260

ccaactcttg tagaggtctc aagaaaccta ggaaaagtgg gcagcaaatg ttgtaaacat 1320

cctgaagcaa aaagaatgcc ctgtgcagaa gactatctat ccgtggtcct gaaccagtta 1380

tgtgtgttgc atgagaaaac gccagtaagt gacagagtca ccaaatgctg cacagaatcc 1440

ttggtgaaca ggcgaccatg cttttcagct ctggaagtcg atgaaacata cgttcccaaa 1500

gagtttaatg ctgaaacatt caccttccat gcagatatat gcacactttc tgagaaggag 1560

agacaaatca agaaacaaac tgcacttgtt gagctcgtga aacacaagcc caaggcaaca 1620

aaagagcaac tgaaagctgt tatggatgat ttcgcagctt ttgtagagaa gtgctgcaag 1680

gctgacgata aggagacctg ctttgccgag gagggtaaaa aacttgttgc ggccagtcag 1740

gccgccttag gcttaggatc cgccgctcag gctgcacagc aagcagccca agcagctcag 1800

cagggaagcg cgcgcgacgg agaccactgt ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg 1860

cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg 1920

gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg 1980

cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc 2040

tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg 2100

ctccagacct atgatgactt gttagccaaa gactgccact gcata 2145

<210> 242
<211> 715
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 242
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

```
Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
            100                 105                 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
        115                 120                 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
    130                 135                 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
                165                 170                 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
            180                 185                 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
        195                 200                 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
    210                 215                 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225                 230                 235                 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
                245                 250                 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
            260                 265                 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
        275                 280                 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
    290                 295                 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305                 310                 315                 320
```

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

```
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545                 550                 555                 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
                565                 570                 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Ser Ala Ala Gln Ala Ala
            580                 585                 590

Gln Gln Ala Ala Gln Ala Ala Gln Gln Gly Ser Ala Arg Asp Gly Asp
        595                 600                 605

His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg
    610                 615                 620

Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg
625                 630                 635                 640

Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg
                645                 650                 655

Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys
            660                 665                 670

Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro
        675                 680                 685

Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr
    690                 695                 700

Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
705                 710                 715


<210> 243
<211> 339
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"


<400> 243
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1               5                   10                  15
```

```
Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
225                 230                 235                 240
```

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
245 250 255

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
260 265 270

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
275 280 285

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
290 295 300

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
305 310 315 320

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
325 330 335

His Cys Ile

<210> 244
<211> 1017
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 244
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 720

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 840

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 900

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 245
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 245
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 246
<211> 693
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 246
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccggaag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 540

gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 247
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 247
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly
225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp
245 250 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr
260 265 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His
275 280 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro
290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln
305 310 315 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala
325 330 335

Lys Asp Cys His Cys Ile
340

<210> 248
<211> 1026
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 248
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 249
<211> 339
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 249
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

```
Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro Gly Arg
225                 230                 235                 240
```

Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu Gly Trp
245 250 255

Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met Cys Ile
260 265 270

Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala Gln Ile
275 280 285

Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys
290 295 300

Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp
305 310 315 320

Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys
325 330 335

His Cys Ile

<210> 250
<211> 1017
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 250
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgccccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt ggagaccact gtccgctcgg gcccgggcgt 720

tgctgccgtc tgcacacggt ccgcgcgtcg ctggaagacc tgggctgggc cgattgggtg 780

ctgtcgccac gggaggtgca agtgaccatg tgcatcggcg cgtgcccgag ccagttccgg 840

gcggcaaaca tgcacgcgca gatcaagacg agcctgcacc gcctgaagcc cgacacggtg 900

ccagcgccct gctgcgtgcc cgccagctac aatcccatgg tgctcattca aaagaccgac 960

accggggtgt cgctccagac ctatgatgac ttgttagcca aagactgcca ctgcata 1017

<210> 251
<211> 231
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 251
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 252
<211> 693
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: polynucleotit tổng hợp"

<400> 252
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgccccc atgccggaag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 540

gtgctgaagt ccgacggctc cttcttcctc tatagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt aaa 693

<210> 253
<211> 342
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 253
Met Glu Trp Ser Trp Val Phe Leu Phe Phe Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

```
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        195                 200                 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    210                 215                 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro Leu Gly
225                 230                 235                 240

Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp
                245                 250                 255

Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr
            260                 265                 270

Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His
        275                 280                 285

Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro
    290                 295                 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln
305                 310                 315                 320

Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala
                325                 330                 335

Lys Asp Cys His Cys Ile
            340
```

<210> 254
<211> 1026
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 254
atggaatgga gctgggtctt tctcttcttc ctgtcagtaa cgactggtgt ccactccggt 60

ggcccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc 120

cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 180

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac 240

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc 300

aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc 360

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtgca ccctgccccc atcccgggag 420

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac 480

atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacgacac cacgcctccc 540

gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tatagcgacc tcaccgtgga caagagcagg 600

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 660

acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt gcgcgcgacg gagaccactg tccgctcggg 720

cccgggcgtt gctgccgtct gcacacggtc cgcgcgtcgc tggaagacct gggctgggcc 780

gattgggtgc tgtcgccacg ggaggtgcaa gtgaccatgt gcatcggcgc gtgcccgagc 840

cagttccggg cggcaaacat gcacgcgcag atcaagacga gcctgcaccg cctgaagccc 900

gacacggtgc cagcgccctg ctgcgtgccc gccagctaca atcccatggt gctcattcaa 960

aagaccgaca ccggggtgtc gctccagacc tatgatgact tgttagccaa agactgccac 1020

tgcata 1026

<210> 255
<211> 341
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 255
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

```
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            20                  25                  30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        35                  40                  45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    50                  55                  60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65                  70                  75                  80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                85                  90                  95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            100                 105                 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        115                 120                 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
    130                 135                 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                165                 170                 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        195                 200                 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    210                 215                 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
245 250 255

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
260 265 270

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
275 280 285

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
290 295 300

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
305 310 315 320

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
325 330 335

Asp Cys His Cys Ile
340

<210> 256
<211> 1023
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 256
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 780

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 900

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020

ata 1023

<210> 257
<211> 233
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 257
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        115                 120                 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
    130                 135                 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                165                 170                 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        195                 200                 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    210                 215                 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225                 230
```

<210> 258
<211> 699
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 258

```
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc     120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag     180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag     240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg     300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa     360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc     420
```

cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 540

cctcccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 699

<210> 259
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 259
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
130 135 140

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                165                 170                 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        195                 200                 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    210                 215                 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
225                 230                 235                 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
                245                 250                 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
            260                 265                 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
        275                 280                 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
    290                 295                 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
305                 310                 315                 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
                325                 330                 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
            340
```

<210> 260
<211> 1032
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 260
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccactgtccg 720

ctcgggcccg ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc 780

tgggccgatt gggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catggtgctc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgctc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 261
<211> 341
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 261
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

```
1               5                   10                  15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            20                  25                  30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        35                  40                  45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    50                  55                  60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65                  70                  75                  80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                85                  90                  95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            100                 105                 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        115                 120                 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
    130                 135                 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                165                 170                 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        195                 200                 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    210                 215                 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
245 250 255

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
260 265 270

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
275 280 285

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
290 295 300

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
305 310 315 320

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
325 330 335

Asp Cys His Cys Ile
340

<210> 262
<211> 1023
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 262
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtggag accactgtcc gctcgggccc 720

gggcgttgct gccgtctgca cacggtccgc gcgtcgctgg aagacctggg ctgggccgat 780

tgggtgctgt cgccacggga ggtgcaagtg accatgtgca tcggcgcgtg cccgagccag 840

ttccgggcgg caaacatgca cgcgcagatc aagacgagcc tgcaccgcct gaagcccgac 900

acggtgccag cgccctgctg cgtgcccgcc agctacaatc ccatggtgct cattcaaaag 960

accgacaccg gggtgtcgct ccagacctat gatgacttgt tagccaaaga ctgccactgc 1020

ata 1023

<210> 263
<211> 233
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 263
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
130 135 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
165 170 175

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
195 200 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
210 215 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 264
<211> 699
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 264
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatgc 420

cggaaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 540

cctcccgtgc tgaagtccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 699

<210> 265
<211> 344
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 265
Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
20 25 30

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
35 40 45

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
50 55 60

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
65 70 75 80

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
85 90 95

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
100 105 110

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
115 120 125

```
Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
    130                 135                 140

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
145                 150                 155                 160

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                165                 170                 175

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            180                 185                 190

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        195                 200                 205

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    210                 215                 220

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
225                 230                 235                 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
                245                 250                 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
            260                 265                 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
        275                 280                 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
    290                 295                 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
305                 310                 315                 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
                325                 330                 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
            340
```

<210> 266

<211> 1032
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 266
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtggcc cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 120

cggacccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 180

ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 240

cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 300

aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 360

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtgcaccct gcccccatcc 420

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtcaaagg cttctatccc 480

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta cgacaccacg 540

cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcgacctcac cgtggacaag 600

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 660

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtgcgc gcgacggaga ccactgtccg 720

ctcgggcccg ggcgttgctg ccgtctgcac acggtccgcg cgtcgctgga agacctgggc 780

tgggccgatt gggtgctgtc gccacgggag gtgcaagtga ccatgtgcat cggcgcgtgc 840

ccgagccagt tccgggcggc aaacatgcac gcgcagatca agacgagcct gcaccgcctg 900

aagcccgaca cggtgccagc gccctgctgc gtgcccgcca gctacaatcc catggtgctc 960

attcaaaaga ccgacaccgg ggtgtcgctc cagacctatg atgacttgtt agccaaagac 1020

tgccactgca ta 1032

<210> 267
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 267
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 268
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 268
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

```
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 269
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 269

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140
```

```
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
    210                 215                 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225                 230                 235                 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
                245                 250                 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
            260                 265                 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
    290                 295                 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305                 310                 315                 320

Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 270
<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 270
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 271
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 271
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacaagacca cgcctcccgt gctgaagtcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 272
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 272
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
210 215 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225 230 235 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
245 250 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
260 265 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
275 280 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
290 295 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305 310 315 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
325

<210> 273
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo:Polynucleotit tổng hợp"

<400> 273
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 274
<211> 217
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 274
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

```
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 275
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 275

Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15	
Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val
			20					25					30		
Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr
		35					40					45			
Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Cys	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu
	50					55					60				
Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Cys	Thr	Val	Leu	His
65					70					75					80
Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys
				85					90					95	
Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln
			100					105					110		
Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Cys	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met
		115					120					125			
Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro
	130					135					140				
Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn
145					150					155					160
Tyr	Asp	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu
				165					170					175	
Tyr	Ser	Asp	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val
			180					185					190		
Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln
		195					200					205			

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 276
<211> 325
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 276
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

```
Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Asp His Cys Pro Leu Gly Pro
    210                 215                 220

Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu Glu Asp Leu
225                 230                 235                 240

Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln Val Thr Met
                245                 250                 255

Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn Met His Ala
            260                 265                 270

Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala
        275                 280                 285

Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys
    290                 295                 300

Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys
305                 310                 315                 320

Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 277
<211> 975
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 277
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgg agaccactgt 660

ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg 720

ggctgggccg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg 780

tgcccgagcc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc 840

ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatggtg 900

ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa 960

gactgccact gcata 975

<210> 278
<211> 651
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 278
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtgctccac 240

caggactggc ttaatgggaa ggaatacaag tgtaaggtgt ccaacaaggc cctccccgct 300

cccatcgaaa agaccatctc aaaggcaaag gggcaaccaa gggaacctca agtgtacacc 360

ctgcctccgt gcaggaagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacttg tctcgtgaag 420

ggcttctatc ccagcgatat tgctgtggaa tgggagtcaa atggccagcc cgagaataac 480

tacaaaacta ccccacccgt gctgaaatct gatgggtcct tcttccttta ctccaagctg 540

accgtggaca agagccgctg gcaacaaggc aatgtcttta gctgctcagt gatgcatgag 600

gctctccata atcactacac tcagaagtca ctgtccctgt ctccgggtaa a 651

<210> 279
<211> 328
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 279
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

```
Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Asp Gly Asp His Cys Pro
    210                 215                 220

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
225                 230                 235                 240

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
                245                 250                 255

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
            260                 265                 270

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
        275                 280                 285

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
    290                 295                 300

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
305                 310                 315                 320

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
                325
```

<210> 280
<211> 984
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polynucleotit tổng hợp"

<400> 280

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 60

ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac 120

cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataattg caagacaaag 180

ccgcgggagg agcagtacgg cagcacgtac cgtgtggtca gcgtctgcac cgtcctgcac 240

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc 300

cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtgcacc 360

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa 420

ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 480

tacgacacca cgcctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcgacctc 540

accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 600

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtgc gcgcgacgga 660

gaccactgtc cgctcgggcc cgggcgttgc tgccgtctgc acacggtccg cgcgtcgctg 720

gaagacctgg gctgggccga ttgggtgctg tcgccacggg aggtgcaagt gaccatgtgc 780

atcggcgcgt gcccgagcca gttccgggcg gcaaacatgc acgcgcagat caagacgagc 840

ctgcaccgcc tgaagcccga cacggtgcca gcgccctgct gcgtgcccgc cagctacaat 900

cccatggtgc tcattcaaaa gaccgacacc ggggtgtcgc tccagaccta tgatgacttg 960

ttagccaaag actgccactg cata 984

<210> 281
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 281
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

```
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 282
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

```
<400> 282
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                   10                  15
```

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 283
<211> 216
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 283
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 284
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 284
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 285
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 285
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met

115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 286
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 286
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215
```

<210> 287
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 287

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
```

```
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
    210                 215


<210> 288
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"
```

<400> 288
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 289
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 289
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Cys Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 290
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 290
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 291
<211> 216
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 291
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 292
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 292
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

```
Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly
```

<210> 293
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

```
<400> 293
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1               5                   10                  15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            20                  25                  30
```

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 294
<211> 226
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 294

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

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

210 215 220

Pro Gly
225

<210> 295
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 295
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 296
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 296
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

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

115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 297
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 297
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 298
<211> 209
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 298
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1 5 10 15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
20 25 30

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

35 40 45

Asn Cys Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
50 55 60

Val Val Ser Val Cys Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65 70 75 80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
85 90 95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
100 105 110

Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
115 120 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
130 135 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145 150 155 160

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
165 170 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
180 185 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
195 200 205

Gly

<210> 299
<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 299

```
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1               5                  10                  15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
            20                  25                  30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
        35                  40                  45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
    50                  55                  60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly
    210
```

<210> 300
<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 300
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65 70 75 80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
85 90 95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
100 105 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
115 120 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
130 135 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145 150 155 160

Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
165 170 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
180 185 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
195 200 205

Ser Pro Gly
210

<210> 301
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 301
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205

Pro Gly
210

<210> 302
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 302
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1 5 10 15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
20 25 30

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
35 40 45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
50 55 60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65 70 75 80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
85 90 95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
115 120 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
130 135 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145 150 155 160

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
165 170 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
180 185 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
195 200 205

Pro Gly
210

<210> 303
<211> 212
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 303
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
1 5 10 15

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
20 25 30

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
35 40 45

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
50 55 60

```
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
65                  70                  75                  80

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
                85                  90                  95

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
            100                 105                 110

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
        115                 120                 125

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
    130                 135                 140

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
145                 150                 155                 160

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
                165                 170                 175

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
            180                 185                 190

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
        195                 200                 205

Ser Pro Gly Lys
    210
```

<210> 304
<211> 211
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn
<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

```
<400> 304
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
1               5                   10                  15

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            20                  25                  30
```

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        35                  40                  45

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    50                  55                  60

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
65                  70                  75                  80

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                85                  90                  95

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

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
        115                 120                 125

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    130                 135                 140

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
145                 150                 155                 160

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                165                 170                 175

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            180                 185                 190

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        195                 200                 205

Pro Gly Lys
    210
```

<210> 305
<211> 210
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<221> nguồn

<223> /chú thích="Mô tả trình tự nhân tạo: Polypeptit tổng hợp"

<400> 305

```
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
1               5                  10                  15

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            20                  25                  30

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        35                  40                  45

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    50                  55                  60

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
65                  70                  75                  80

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                85                  90                  95

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            100                 105                 110

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        115                 120                 125

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    130                 135                 140

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
145                 150                 155                 160

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                165                 170                 175

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            180                 185                 190

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        195                 200                 205

Gly Lys
```