(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) **1-0030120**

(51)[7] **C07K 16/22**; A61K 39/395; A61P 35/00 (13) **B**

(21) 1-2012-00525 (22) 27/07/2010
(86) PCT/US2010/043295 27/07/2010 (87) WO/2011/014469 03/02/2011
(30) 61/229,418 29/07/2009 US; 61/295,194 15/01/2010 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 27/08/2012 293A
(73) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)
777 Old Saw Mill River Road, Tarrytown, NY 10591, USA
(72) THURSTON, Gavin (US); DALY, Christopher (US).
(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK CO., LTD.)

(54) KHÁNG THỂ NGƯỜI LIÊN KẾT ĐẶC HIỆU VỚI ANGIOPOIETIN-2 NGƯỜI VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA KHÁNG THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến kháng thể liên kết với angiopoietin-2 (Ang-2) và các phương pháp sử dụng nó. Theo một số phương án nhất định của sáng chế, kháng thể là kháng thể hoàn toàn từ người liên kết với Ang-2 người. Kháng thể theo sáng chế có tác dụng, không kể những tác dụng khác, điều trị các bệnh và các rối loạn có liên quan đến một hoặc nhiều hoạt tính sinh học của Ang-2 bao gồm sự tạo mạch.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến kháng thể, và các đoạn liên kết kháng nguyên của nó, mà đặc hiệu với angiopoietin-2 (Ang-2).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tạo mạch là một quá trình sinh học theo đó các mạch máu mới được tạo ra. Sự tạo mạch lạc chỗ có liên quan đến nhiều tình trạng bệnh bao gồm, *ví dụ*, bệnh võng mạc tăng sinh, viêm khớp dạng thấp và bệnh vảy nến. Ngoài ra, sự tạo mạch được biết rõ là yếu tố cơ bản cho quá trình tăng trưởng và duy trì khối u. Angiopoietin-2 (Ang-2) là phối tử của thụ thể Tie-2 (Tie-2) và đã cho thấy đóng vai trò trong sự tạo mạch. Ang-2 cũng được đề cập đến trong lĩnh vực như phối tử Tie-2. (US 5,643,755; Yancopoulos et al., 2000, Nature 407:242-248).

Kháng thể và các chất ức chế peptit khác mà liên kết với Ang-2 đã được bộc lộ trong US 6,166,185; 7,521,053; 7,205,275; 2006/0018909 và 2006/0246071. Tuy nhiên, trong lĩnh vực vẫn tồn tại nhu cầu đối với các chất điều hòa Ang-2 mới, bao gồm kháng thể Ang-2, mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh và tình trạng bệnh bị gây ra hoặc bị làm trầm trọng bằng sự tạo mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất kháng thể người mà liên kết với Ang-2 người. Các tác giả sáng chế đã dựa trên nhiều bằng chứng và nghiên cứu khác nhau, nhận thấy nhu cầu đối với các chất ức chế Ang-2 mà không liên kết với hoặc đối kháng phân tử có liên quan Ang-1. Ví dụ, các nghiên cứu trước đây đã chứng minh hoặc gợi ý đến vai trò có lợi của Ang-1 trong việc cầm máu (*ví dụ xem*, Li *et al.*, 2001, *Thrombosis and Haemostasis 85*:191-374) và trong việc bảo vệ các mạch máu trưởng thành chống lại sự rò huyết tương (*ví dụ xem*, Thurston *et al.*, 2000, *Nature Medicine 6*:460-463; Thurston *et al.*, 1999, *Science 286*:2511-2514). Do đó, các tác giả sáng chế đã nhận thấy rằng, trong một số điều kiện nhằm điều trị chống tạo mạch nhất định, việc giữ lại hoạt tính Ang-1 sẽ đem lại các lợi ích. Do đó, sáng chế đề xuất kháng thể mà liên kết đặc hiệu với Ang-2 nhưng gần như

không liên kết với Ang-1. Sáng chế cũng đề xuất kháng thể ức chế tương tác giữa Ang-2 và thụ thể của nó là Tie-2 nhưng gần như không ức chế tương tác giữa Ang-1 và Tie-2. Kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng, *không kể những tác dụng khác*, để ức chế hoạt tính thúc đẩy sự tạo mạch của Ang-2 và để điều trị các bệnh và các rối loạn do hoặc có liên quan đến đến quá trình tạo mạch.

Kháng thể theo sáng chế có thể có chiều dài đầy đủ (ví dụ, kháng thể IgG1 hoặc IgG4) hoặc có thể bao gồm chỉ phần liên kết với kháng nguyên (ví dụ, đoạn Fab, $F(ab')_2$ hoặc scFv), và có thể được cải biến để tác động đến chức năng, ví dụ, để loại bỏ các chức năng tác động dư thừa.

Theo một phương án, sáng chế bao gồm kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (Heavy chain variable region - HCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 514, và 516, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm HCVR có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 18, 42, 66, 162, 210, 266, và 434.

Theo một phương án, sáng chế bao gồm kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm miền biến đổi chuỗi nhẹ (Light chain variable region - LCVR) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, và 504, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm LCVR có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 20, 44, 68, 164, 212, 274, và 442.

Theo các phương án cụ thể, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm cặp trình tự axit amin HCVR và LCVR (HCVR/LCVR) được chọn từ nhóm

gồm có SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, và 502/504. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm HCVR và LCVR được chọn từ cặp trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18/20, 42/44, 66/68, 162/164, 210/212, 266/274, và 434/442.

Theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm miền CDR3 của chuỗi nặng (HCDR3) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, và 512, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; và miền CDR3 của chuỗi nhẹ (LCDR3) được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, và 496, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Theo các phương án nhất định, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 8/16, 32/40, 56/64, 80/88, 104/112, 128/136, 152/160, 176/184, 200/208, 224/232, 248/256, 272/280, 296/304, 320/328, 344/352, 368/376, 392/400, 416/424, 440/448, 464/472, và 488/496. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm cặp trình tự axit amin HCDR3/LCDR3 được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 8/16, 32/40, 56/64, 152/160, 200/208, 272/280, và 440/448. Các ví dụ không giới hạn về kháng thể kháng Ang-2 có các cặp HCDR3/LCDR3 này là kháng thể được ký hiệu lần lượt là H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724, và H2M744.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm kháng thể hoặc đoạn của nó còn bao gồm miền HCDR1 có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, và 508, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là

90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; miền CDR2 của chuỗi nặng (HCDR2) có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, và 510, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; vùng LCDR1 có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, và 492, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%; và miền LCDR2 có trình tự axit amin được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, và 494, hoặc trình tự gần tương tự với chúng có độ đồng nhất về trình tự ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98% hoặc ít nhất là 99%.

Một số kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó được lấy làm ví dụ không giới hạn bao gồm các miền HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 và LCDR3, tương ứng, được chọn từ nhóm gồm có: (i) SEQ ID NO: 4, 6, 8, 12, 14 và 16 (*ví dụ*, H1H685); (ii) SEQ ID NO: 28, 30, 32, 36, 38 và 40 (*ví dụ*, H1H690); (iii) SEQ ID NO: 52, 54, 56, 60, 62 và 64 (*ví dụ*, H1H691); (iv) SEQ ID NO: 148, 150, 152, 156, 158 và 160 (*ví dụ*, H1H696); (v) SEQ ID NO: 196, 198, 200, 204, 206 và 208 (*ví dụ*, H1H706); (vi) SEQ ID NO: 268, 270, 272, 276, 278 và 280 (*ví dụ*, H1M724); và (vii) SEQ ID NO: 436, 438, 440, 444, 446 và 448 (*ví dụ*, H2M744).

Theo một phương án liên quan, sáng chế bao gồm kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này mà liên kết đặc hiệu với Ang-2, trong đó kháng thể hoặc đoạn này bao gồm các miền CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ (*nghĩa là*, CDR1, CDR2 và CDR3) được chứa trong các trình tự của miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, và 502/504. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm các trình tự CDR được chứa

trong HCVR và LCVR được chọn từ các cặp trình tự axit amin của SEQ ID NO: 18/20, 42/44, 66/68, 162/164, 210/212, 266/274, và 434/442.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phân tử axit nucleic mã hóa kháng thể kháng Ang-2 hoặc các đoạn của nó. Các vectơ biểu hiện tái tổ hợp mang các axit nucleic theo sáng chế, và các tế bào chủ được đưa vào các vectơ này, cũng được bao gồm trong sáng chế, như các phương pháp sản xuất kháng thể bằng cách nuôi cấy các tế bào chủ trong các điều kiện cho phép sản xuất kháng thể, và thu hồi kháng thể được sản xuất.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm HCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 513, và 515, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm HCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 17, 41, 65, 161, 209, 265, và 433.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm LCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, và 503, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm LCVR được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 19, 43, 67, 163, 211, 273, và 441.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này bao gồm vùng HCDR3 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, và 511, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%; và vùng LCDR3 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447,

471, và 495, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%. Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm các trình tự HCDR3 và LCDR3 được mã hóa bằng các cặp trình tự axit nucleic được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 7/15, 31/39, 55/63, 151/159, 199/207, 271/279, và 439/447.

Theo một phương án khác, kháng thể hoặc đoạn của nó còn bao gồm: miền HCDR1 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, và 507, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%; vùng HCDR2 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, và 509, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%; vùng LCDR1 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, và 491, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%; và miền LCDR2 được mã hóa bằng trình tự nucleotit được chọn từ nhóm gồm có SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, và 493, hoặc trình tự gần như đồng nhất có mức độ đồng nhất ít nhất là 90%, ít nhất là 95%, ít nhất là 98%, hoặc ít nhất là 99%.

Theo một phương án, kháng thể hoặc đoạn của nó bao gồm các trình tự CDR của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được mã hóa bằng trình tự axit nucleic của SEQ ID NO: 17 và 19; SEQ ID NO: 41 và 43; SEQ ID NO: 65 và 67; SEQ ID NO: 161 và 163; SEQ ID NO: 209 và 211; SEQ ID NO: 265 và 273; hoặc SEQ ID NO: 433 và 441.

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng Ang-2 có kiểu glycosyl hóa đã cải biến. Trong một số ứng dụng, việc cải biến để loại bỏ các vị trí glycosyl hóa không mong muốn có thể đem lại các lợi ích. Ví dụ, sáng chế bao gồm các dạng cải biến của bộ kháng thể bất kỳ được nêu ở đây trong đó dạng cải biến thiếu gốc đường fucoza trên chuỗi oligosacarit, ví dụ, để tăng chức năng gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (antibody dependent cellular cytotoxicity - ADCC) (xem tài liệu: Shield et al. (2002) JBC 277:26733). Trong các ứng

dụng khác, việc cải biến quá trình galactosyl hóa có thể được tạo ra để thay đổi tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (complement dependent cytotoxicity - CDC).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa kháng thể người tái tổ hợp hoặc đoạn của nó mà liên kết đặc hiệu với Ang-2 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Theo khía cạnh liên quan, sáng chế đề xuất dược phẩm là hỗn hợp của chất ức chế Ang-2 và chất điều trị thứ hai. Theo một phương án, chất ức chế Ang-2 là kháng thể hoặc đoạn của nó. Theo một phương án, chất điều trị thứ hai là chất bất kỳ có thể kết hợp thuận lợi với chất ức chế Ang-2. Ví dụ về các chất mà có thể kết hợp thuận lợi với chất ức chế Ang-2 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất bất kỳ mà ức chế hoặc làm giảm sự tạo mạch, các chất điều trị ung thư khác, chất chống viêm, các chất ức chế xytokin, các chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các tác nhân chống tạo máu, thuốc chống viêm không phải là steroit (Non-steroid Anti-imflammatory Agent - NSAID), chất kháng virut, và kháng sinh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của Ang-2 sử dụng kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế, trong đó phương pháp điều trị bao gồm bước dùng một lượng hữu hiệu dược phẩm chứa kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế. Rối loạn được điều trị là bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà được cải thiện, được làm cho tốt hơn, bị ức chế hoặc phòng ngừa bằng việc loại bỏ, ức chế hoặc làm giảm hoạt tính của Ang-2. Tốt hơn, nếu kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ do, có liên quan đến, hoặc được duy trì nhờ sự tạo mạch. Theo các phương án nhất định của sáng chế, kháng thể kháng Ang-2 hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Trong trường hợp điều trị ung thư, kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với kháng thể điều trị chống ung thư khác, hóa chất điều trị và/hoặc tia xạ trị. Theo các phương án khác của sáng chế, kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều rối loạn ở mắt, *ví dụ*, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh màng lưới do tiểu đường, v.v., và/hoặc một hoặc nhiều bệnh viêm hoặc nhiễm trùng.

Các phương án khác sẽ trở nên rõ ràng dựa trên phần mô tả chi tiết dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là kết quả sắp thẳng hàng của 88 axit amin cuối cùng ở đầu cần cùng C của Ang-2 người (các gốc từ 409 đến 496 của SEQ ID NO:518) có trình tự axit amin tương ứng của Ang-1 người (SEQ ID NO:531). Các gốc khác nhau giữa hAng-1 và hAng-2 được thể hiện bằng chữ màu trắng và bôi đen. Dấu sao (*) chỉ các axit amin của hAng-2 được cho là tương tác với Tie-2 người bằng phương pháp phân tích cấu trúc tinh thể. *Xem* tài liệu: Barton *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol. 13*:524-532 (2006). Hình tam giác (▲) chỉ các vị trí axit amin tương tác với Tie-2 mà khác nhau giữa hAng-2 và hAng-1.

Fig.2 (Các phần A-C) là các kết quả của phép thẩm tách Tây mà thể hiện mức độ mà các phân tử liên kết với Ang-2 bị ức chế, hoặc không bị ức chế, phosphoryl hóa Tie-2 do Ang-1 gây ra.

Fig.3 là bảng tóm tắt kết quả thử nghiệm liên kết đột biến điểm Ang-2FD-mFc của Ví dụ 13, bảng này thể hiện các thay đổi axit amin dẫn đến việc T½ phân ly giảm nhiều hơn 5 lần (được mô tả bằng các hình tròn đặc ●) so với kiểu dại đối cho nhiều kháng thể và kháng thể peptit khác nhau được thử.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phuơng pháp và các điều kiện thử nghiệm cụ thể được mô tả, vì các phương pháp và các điều kiện có thể thay đổi. Cũng cần hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể, và không nhằm mục đích giới hạn, vì phạm vi của sáng chế sẽ chỉ được giới hạn bởi yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Trừ khi được xác định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa tương tự như được hiểu thông thường bởi chuyên gia trong lĩnh vực theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng có liên quan tới giá trị bằng số được đưa ra cụ thể, nghĩa là giá trị có thể thay đổi từ giá trị đưa ra không quá 1%. Ví dụ, như được sử dụng ở đây, việc biểu diễn "khoảng 100" bao gồm 99 và 101 và tất cả các giá trị ở giữa khoảng đó (*ví dụ*, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, v.v.).

Mặc dù các phương pháp bất kỳ và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp và nguyên liệu được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong việc thực hành hoặc thực hiện sáng chế, nhưng các phương pháp và nguyên liệu ưu tiên sẽ được mô tả dưới đây.

Định nghĩa

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "angiopoietin-2" hoặc "Ang-2", trừ khi được chỉ rõ là từ các loài không phải người (*ví dụ*, "Ang-2 chuột," "Ang-2 khỉ," v.v.), chỉ Ang-2 người hoặc đoạn có hoạt tính sinh học của nó (*ví dụ*, đoạn có khả năng gây ra sự tạo mạch *in vitro* hoặc *in vivo* của protein Ang-2). Ang-2 người được mã hóa bằng trình tự axit nucleic được nêu trong SEQ ID NO:517 và có trình tự axit amin SEQ ID NO:518. Các trình tự axit amin của các protein Ang-2 chuột và khỉ có sẵn từ kho dữ liệu trình tự protein NCBI với các số nhập lần lượt là NP_031452 và BAE89705.1.

Thuật ngữ "angiopoietin-1" hoặc "Ang-1", trừ khi được chỉ rõ là từ các loài không phải người (*ví dụ*, "Ang-1 chuột," "Ang-1 khỉ," v.v.), đề cập đến Ang-1 người hoặc đoạn có hoạt tính sinh học của nó. Ang-1 người có trình tự axit amin như được công bố trong kho dữ liệu protein NCBI với số truy cập là AAB50557. Thuật ngữ "Tie-2" (cũng được đề cập tới trong lĩnh vực như là "TEK") trừ khi được chỉ rõ là từ các loài không phải người (*ví dụ*, " Tie-2 chuột," " Tie-2 khỉ," v.v.), đề cập đến Tie-2 người hoặc đoạn có hoạt tính sinh học của nó. Tie-2 người có trình tự axit amin như được công bố trong kho dữ liệu protein NCBI với số truy cập là AAA61130.

Thuật ngữ "kháng thể", như được sử dụng ở đây, được dự định chỉ các phân tử globulin miễn dịch bao gồm bốn chuỗi polypeptit, hai chuỗi nặng (H) và hai chuỗi nhẹ (L) liên kết với nhau bằng các liên kết disulfua, cũng như các multime của nó (*ví dụ*, IgM). Mỗi chuỗi nặng bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nặng (được viết tắt ở đây như là các vùng HCVR hoặc V_H) và vùng cố định của chuỗi nặng. Vùng cố định của chuỗi nặng bao gồm ba miền, C_H1, C_H2 và C_H3. Mỗi chuỗi nhẹ bao gồm vùng biến đổi của chuỗi nhẹ (được viết tắt ở đây như là LCVR hoặc V_L) và vùng cố định của chuỗi nhẹ. Vùng cố định của chuỗi nhẹ bao gồm một miền (C_L1). Các vùng V_H và V_L có thể còn được chia nhỏ thành các vùng siêu biến đổi, được gọi là các vùng bổ trợ xác định (bổ thểarity deterphúting regions - CDRs), đặt rải rác với các vùng mà được bảo toàn nhiều hơn, được gọi là các vùng khung (khung regions - FR). Mỗi V_H và V_L gồm có ba CDR và bốn FR, được sắp xếp từ đầu tận cùng amin đến đầu tận cùng carboxy theo trật tự sau đây: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Theo các phương án khác nhau theo sáng chế, các FR của kháng thể kháng Ang-2 (hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó) có thể đồng nhất với trình tự dòng mầm người, hoặc có thể được cải biến tự nhiên hoặc nhân tạo.

Trình tự liên ứng axit amin có thể được xác định dựa vào phương pháp phân tích cạnh nhau của hai hoặc nhiều CDR.

Thuật ngữ "kháng thể," như được sử dụng ở đây, cũng bao gồm đoạn liên kết kháng nguyên của nó của các phân tử kháng thể trọn vẹn. Các thuật ngữ "đoạn liên kết kháng nguyên của nó" của kháng thể, "đoạn liên kết kháng nguyên của nó" của kháng thể, và tương tự, như được sử dụng ở đây, bao gồm polypeptit hoặc glycoprotein có trong tự nhiên , thu được nhờ enzym, tổng hợp hoặc xử lý gen bất kỳ mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên để tạo thành phức. Đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này có thể xuất phát từ, *ví dụ*, các phân tử kháng thể trọn vẹn sử dụng các kỹ thuật chuẩn thích hợp bất kỳ như là sự tiêu hóa phân giải protein hoặc các kỹ thuật xử lý gen tái tổ hợp có liên quan đến sự thao tác và biểu diễn ADN mã hóa các miền biến đổi và không đổi tùy ý kháng thể. ADN này được biết và/hoặc đã có sẵn từ, *ví dụ*, các nguồn có trên thị trường, các thư viện ADN (bao gồm, *ví dụ*, thư viện thể thực khuẩn-kháng thể), hoặc có thể được tổng hợp. ADN có thể được sắp xếp theo trình tự và được xử lý về hóa học hoặc bằng sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử, ví dụ, để sắp xếp một hoặc nhiều miền biến đổi và/hoặc không đổi thành hình dạng thích hợp, hoặc để mở đầu các codon, tạo gốc xystein, biến đổi, thêm hoặc xóa các axit amin, .v.v.

Các ví dụ không bị giới hạn về đoạn liên kết kháng nguyên của nó bao gồm: (i) các đoạn Fab; (ii) các đoạn $F(ab')_2$; (iii) các đoạn Fd; (iv) các đoạn Fv; (v) các phân tử Fv chuỗi đơn (single-chain Fv - scFv); (vi) các đoạn dAb; và (vii) các đơn vị nhận dạng tối thiểu gồm có các gốc axit amin mà tương tự vùng siêu biến đổi của kháng thể (*ví dụ*, vùng bổ trợ xác định riêng biệt (CDR)). Các phân tử được xử lý khác, như là kháng thể thể hai, kháng thể thể ba, kháng thể thể bốn và kháng thể nhỏ, cũng được bao trùm trong cách diễn đạt "đoạn liên kết kháng nguyên của nó," như được sử dụng ở đây.

Đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này thường sẽ bao gồm ít nhất một miền biến đổi. Miền biến đổi có thể là có kích cỡ bất kỳ hoặc chế phẩm axit amin và nhìn chung sẽ bao gồm ít nhất một CDR mà ở cạnh hoặc trong khung với một hoặc nhiều trình tự khung. Trong đoạn liên kết kháng nguyên của nó có vùng V_H liên kết với vùng V_L, các vùng V_H và V_L có thể được đặt ở vị trí liên quan với một vùng khác theo sự sắp xếp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, miền biến đổi có thể là đối xứng hai bên và chứa các dime V_H-V_H, V_H-V_L hoặc V_L-V_L. Ngoài ra, đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này có thể chứa vùng V_H hoặc V_L monome.

Theo các phương án nhất định, đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này có thể chứa ít nhất một miền biến đổi được liên kết cộng hóa trị với ít nhất một vùng không đổi. Các hình dạng ví dụ, không bị giới hạn của các miền biến đổi và không đổi mà có thể được tạo ra trong đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế này bao gồm: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; và (xiv) V_L-C_L. Trong hình dạng bất kỳ của các miền biến đổi và không đổi, bao gồm hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng ví dụ được liệt kê ở trên, các miền biến đổi và không đổi có thể được liên kết trực tiếp với một vùng khác hoặc có thể được liên kết bằng một phần hoặc trọn vẹn vùng bản lề hoặc cầu nối. Vùng bản lề có thể bao gồm ít nhất 2 (*ví dụ*, 5, 10, 15, 20, 40, 60 hoặc nhiều hơn) axit amin mà dẫn đến sự liên kết linh động hoặc bán linh động giữa các miền biến đổi và/hoặc không đổi liền kề trong phân tử polypeptit đơn. Hơn nữa, đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế này có thể bao gồm dime đồng nhất hoặc dime khác loại (hoặc multime khác) của hình dạng bất kỳ trong số các hình dạng miền biến đổi và không đổi được liệt kê ở trên liên kết không cộng hóa trị với một vùng khác và/hoặc với một hoặc nhiều vùng V_H hoặc V_L monome (*ví dụ*, bằng (các) liên kết disulfua).

Đối với các phân tử kháng thể nguyên vẹn, đoạn liên kết kháng nguyên của nó có thể là đặc hiệu đơn hoặc đa đặc hiệu (*ví dụ*, đặc hiệu đôi). Đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này đa đặc hiệu thông thường sẽ bao gồm ít nhất hai miền biến đổi khác nhau, trong đó mỗi miền biến đổi có khả năng liên kết đặc hiệu với kháng nguyên riêng biệt hoặc với epitop khác nhau trên cùng kháng nguyên. Dạng kháng thể đa đặc hiệu bất kỳ, bao gồm các dạng kháng thể đặc hiệu đôi ví dụ được nêu ở đây, có thể được phỏng theo để sử dụng trong phạm vi đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế này sử dụng các kỹ thuật thông thường có sẵn trong lĩnh vực.

Vùng không đổi của kháng thể là quan trọng trong khả năng của kháng thể để gắn bổ thể và gây ra độc tính tế bào phụ thuộc tế bào. Do đó, isotyp của kháng thể có thể được chọn dựa trên cơ sở liệu nó có khả năng khiến kháng thể gây ra độc tính tế bào hay không.

Thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng ở đây, được dự định bao gồm kháng thể có các miền biến đổi và không đổi có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người. Kháng thể người theo sáng chế này có thể bao gồm các gốc axit

amin được mã hóa bằng các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người (ví dụ, sự đột biến được đưa vào ngẫu nhiên hoặc sự gây đột biến đặc hiệu vị trí *in vitro* hoặc bằng sự đột biến xôma *in vivo*), ví dụ trong các CDR và cụ thể là, CDR3. Tuy nhiên, thuật ngữ "kháng thể người", như được sử dụng ở đây, không được dự định bao gồm kháng thể trong đó các trình tự CDR có nguồn gốc từ dòng mầm của một loài động vật có vú khác, như là chuột, đã được cấy vào trình tự khung người.

Thuật ngữ "kháng thể người tái tổ hợp", như được sử dụng ở đây, được dự định bao gồm tất cả kháng thể người mà được bào chế, biểu diễn, tạo ra hoặc phân lập bằng cách tái tổ hợp, như là kháng thể được biểu diễn bằng sử dụng vectơ biểu diễn tái tổ hợp được truyền nhiễm vào tế bào chủ (được mô tả thêm bên dưới), kháng thể được phân lập từ thư viện kháng thể người tổ hợp, tái tổ hợp (được mô tả thêm bên dưới), kháng thể được phân lập từ động vật (ví dụ, chuột) mà chuyển gen của gen globulin miễn dịch người (xem ví dụ, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) hoặc kháng thể được bào chế, được biểu hiện, được tạo ra hoặc tách ra bằng các cách khác mà liên quan đến việc ghép nối các trình tự gen globulin miễn dịch người với các trình tự ADN khác. Kháng thể người tái tổ hợp này có các miền biến đổi và không đổi có nguồn gốc từ các trình tự globulin miễn dịch dòng mầm người. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, kháng thể người tái tổ hợp này phải chịu sự gây đột biến *in vitro* (hoặc, khi sử dụng động vật chuyển gen với các trình tự Ig người, sự gây đột biến soma *in vivo*) và do đó, các trình tự axit amin của các vùng V_H và V_L của kháng thể tái tổ hợp là các trình tự mà, có nguồn gốc từ và có liên quan đến các trình tự V_H và V_L dòng mầm người, có thể không tồn tại tự nhiên trong kho dòng mầm kháng thể người *in vivo*.

Kháng thể người có thể tồn tại trong hai dạng mà có liên quan đến tính không đồng nhất ở vùng bản lề. Trong một dạng, phân tử globulin miễn dịch bao gồm bốn cấu trúc chuỗi xấp xỉ 150-160 kDa trong đó các dime được giữ cùng nhau bằng các liên kết disulfua chuỗi nặng giữa các chuỗi. Trong dạng thứ hai, các dime không được liên kết qua liên kết disulfua giữa các chuỗi và phân tử khoảng 75-80 kDa được hình thành bao gồm cặp chuỗi nhẹ và nặng cộng hóa trị (nửa kháng thể). Các dạng này cực kỳ khó tách, thậm chí sau khi tinh chế ái lực.

Tần xuất của dạng thứ hai trong nhiều isotyp IgG nguyên vẹn là do, nhưng không bị giới hạn ở, sự khác biệt cấu trúc có liên quan đến isotyp vùng bản lề của kháng thể. Sự thế axit amin đơn trong vùng bản lề của vùng bản lề IgG4 người có thể làm giảm đáng kể

sự xuất hiện của dạng thứ hai (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) đến các mức thông thường được quan sát sử dụng vùng bản lề IgG1 người. Sáng chế này bao trùm kháng thể có một hoặc nhiều sự đột biến trong vùng bản lề, C_H2 hoặc C_H3 mà có thể mong muốn, ví dụ, trong sản xuất, để cải thiện hiệu suất của dạng kháng thể được mong đợi.

"Kháng thể đã phân tách", như được sử dụng ở đây, được dự định đề cập đến kháng thể mà gần như không có kháng thể khác có tính đặc hiệu kháng nguyên khác biệt (ví dụ, kháng thể phân lập mà liên kết đặc hiệu với Ang-2 người hoặc đoạn Ang-2 người gần như không có kháng thể mà liên kết đặc hiệu với các kháng nguyên khác Ang-2 người). Thuật ngữ "liên kết đặc hiệu," hoặc tương tự, nghĩa là kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó hình thành phức với kháng nguyên mà tương đối ổn định trong các điều kiện sinh lý. Việc liên kết đặc hiệu có thể được đặc trưng bằng K_D bằng khoảng $1x10^{-8}$ M hoặc ít hơn. Các phương pháp xác định liệu hai phân tử có liên kết đặc hiệu không đã được biết đến trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, phương pháp thẩm tách cân bằng, cộng hưởng plasmon bề mặt, và tương tự. Kháng thể phân lập mà liên kết đặc hiệu với Ang-2 người tuy nhiên có thể có tính phản ứng chéo với các kháng nguyên khác, như là các phân tử Ang-2 từ các loài khác. Hơn nữa, kháng thể phân lập có thể gần như không có nguyên liệu tế bào và/hoặc các hóa chất khác.

Kháng thể "trung hòa" hoặc "ức chế", như được sử dụng ở đây, được dự định đề cập đến kháng thể mà liên kết với Ang-2 phòng ngừa tương tác giữa Ang-2 và thụ thể của nó (Tie-2) và/hoặc dẫn đến sự ức chế ít nhất một chức năng sinh học của Ang-2. Sự ức chế bị gây ra bởi kháng thể trung hòa hoặc ức chế Ang-2 cần không hoàn toàn quá dài để có thể phát hiện được khi sử dụng thử nghiệm thích hợp. Các thử nghiệm thí dụ để phát hiện khả năng ức chế Ang-2 được mô tả ở một phần khác ở đây.

Kháng thể kháng Ang-2 người dài đầy đủ được nêu ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều axit amin được thế, được chèn và/hoặc được xóa bỏ trong vùng khung và/hoặc CDR của các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ khi so sánh với các trình tự dòng mầm tương ứng. Các đột biến này có thể dễ xác định bằng việc so sánh các trình tự axit amin được mô tả ở đây với các trình tự dòng mầm có sẵn từ, ví dụ, kho dữ liệu trình tự kháng thể. Sáng chế này bao gồm kháng thể, và đoạn liên kết kháng nguyên của nó, mà có nguồn gốc từ trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin được mô tả ở đây, trong đó một hoặc nhiều axit amin trong một hoặc nhiều vùng khung và/hoặc CDR được đột

biến ngược với (các) gốc dòng mầm tương ứng hoặc với thay thế axit amin bảo toàn (tự nhiên hoặc không tự nhiên) của (các) gốc dòng mầm tương ứng (các thay đổi trình tự này được đề cập đến ở đây như "sự đột biến ngược dòng mầm"). Một chuyên gia trong lĩnh vực, bắt đầu với các trình tự của miền biến đổi của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được nêu ở đây, có thể dễ dàng sản xuất nhiều kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó mà bao gồm một hoặc nhiều đột biến ngược dòng mầm riêng biệt hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, tất cả các gốc khung và/hoặc CDR trong các vùng V_H và/hoặc V_L được đột biến ngược với trình tự dòng mầm. Theo các phương án khác, chỉ các gốc xác định được đột biến ngược với trình tự dòng mầm, *ví dụ*, chỉ các gốc đột biến được tìm thấy trong 8 axit amin đầu của FR1 hoặc trong 8 axit amin cuối của FR4, hoặc chỉ các gốc đột biến được tìm thấy trong CDR1, CDR2 hoặc CDR3. Hơn nữa, kháng thể theo sáng chế này có thể chứa hỗn hợp bất kỳ của hai hoặc nhiều đột biến ngược dòng mầm trong vùng khung và/hoặc CDR, *nghĩa là*, trong đó các gốc riêng biệt xác định được đột biến ngược với trình tự dòng mầm trong khi các gốc xác định khác khác trình tự dòng mầm được giữ lại. Mỗi lần thu được, kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó mà chứa một hoặc nhiều đột biến ngược dòng mầm có thể dễ dạng được thử nghiệm về một hoặc nhiều tính chất mong muốn như là, tính đặc hiệu liên kết được cải thiện, ái lực liên kết tăng lên, các đặc tính sinh học trái ngược hoặc chủ vận được cải thiện hoặc tăng cường (như trường hợp có thể là), tính gây miễn dịch giảm, .v.v. Kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó thu được theo cách chung này được bao gồm trong sáng chế này.

Sáng chế cũng bao gồm kháng thể kháng Ang-2 bao gồm các biến thể của trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR được nêu ở đây có một hoặc nhiều sự thế bảo tồn. Ví dụ, sáng chế bao gồm kháng thể kháng Ang-2 có các trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR với, *ví dụ*, 10 hoặc ít hơn, 8 hoặc ít hơn, 6 hoặc ít hơn, 4 hoặc ít hơn, .v.v. axit amin được thế bảo tồn liên quan với trình tự bất kỳ trong số các trình tự axit amin HCVR, LCVR, và/hoặc CDR được mô tả ở đây. Theo một phương án, kháng thể bao gồm HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 với 8 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 với 6 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 với 4 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm

HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 có 2 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án, kháng thể bao gồm LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:20 có 8 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:20 có 6 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:20 có 4 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn. Theo một phương án khác, kháng thể bao gồm LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:20 có 2 thay thế axit amin bảo toàn hoặc ít hơn.

Thuật ngữ "cộng hưởng plasmon bề mặt", như được sử dụng ở đây, đề cập đến hiện tượng quang học mà cho phép phân tích các tương tác theo thời gian thực bằng việc phát hiện các thay đổi của nồng độ protein trong khuôn cảm biến sinh học, ví dụ sử dụng hệ BIAcore™ (Biacore Life Sciences division of GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Thuật ngữ "K_D", như được sử dụng ở đây, được dự định đề cập đến hằng số phân ly cân bằng của tương tác kháng thể-kháng nguyên cụ thể.

Thuật ngữ "epitop" đề cập đến yếu tố quyết định kháng nguyên mà tương tác với vị trí liên kết kháng nguyên đặc hiệu trong miền biến đổi của phân tử kháng thể được biết là vị trí bám. Kháng nguyên đơn có thể có hơn một epitop. Do đó, kháng thể khác nhau có thể liên kết với các vùng khác nhau trên kháng nguyên và có thể có các tác dụng sinh học khác nhau. Các epitop có thể là có hình dạng hoặc đường thẳng. Epitop có hình dạng được tạo ra bởi các axit amin cạnh nhau về không gian từ các đoạn khác nhau của chuỗi polypeptit thẳng. Epitop thẳng là loại được tạo ra bởi các gốc axit amin kề nhau trong chuỗi polypeptit. Trong trường hợp xác định, epitop có thể bao gồm các gốc saccarit, nhóm phosphoryl, hoặc nhóm sulfonyl trên kháng nguyên.

Thuật ngữ "gần tương tự" hoặc "về cơ bản tương tự " khi đề cập đến axit nucleic hoặc đoạn của nó, chỉ ra rằng, khi được sắp hàng tối ưu với phần thêm hoặc xóa nucleotit thích hợp với một axit nucleic khác (hoặc sợi bổ sung của nó), có trình tự đồng nhất nucleotit ít nhất là khoảng 95%, và tốt hơn là ít nhất là khoảng 96%, 97%, 98% hoặc 99% bazơ nucleotit, như được đo bằng thuật toán của trình tự đồng nhất đã được biết bất kỳ, như là FASTA, BLAST hoặc Gap, như được nói đến bên dưới. Phân tử axit nucleic có sự đồng nhất cơ bản với phân tử axit nucleic tham chiếu có thể, trong các trường hợp xác định, mã hóa polypeptit có trình tự axit amin giống hệt hoặc về cơ bản tương tự với polypeptit được mã hóa bằng phân tử axit nucleic tham chiếu.

Khi được áp dụng với các polypeptit, thuật ngữ "cơ bản tương tự" hoặc "về cơ bản tương tự" nghĩa là hai trình tự peptit, khi được sắp thẳng hàng tối ưu, như là bằng các chương trình GAP hoặc BESTFIT sử dụng các trọng lượng trống mặc định, có ít nhất là 95% trình tự đồng nhất, thậm chí tốt hơn là ít nhất là 98% hoặc 99% trình tự đồng nhất. Tốt hơn là, các vị trí gốc không đồng dạng khác nhau bởi thay thế axit amin bảo toàn. "Thay thế axit amin bảo toàn" là sự thế trong đó gốc axit amin được thế bằng một gốc axit amin khác có chuỗi phụ (nhóm R) với các tính chất hóa học tương tự (ví dụ, điện tích hoặc tính kỵ nước). Nhìn chung, thay thế axit amin bảo toàn về cơ bản sẽ không thay đổi các đặc tính chức năng của protein. Trong các trường hợp khi hai hoặc nhiều hơn trình tự axit amin khác với trình tự khác bởi sự thế bảo tồn, thì phần trăm trình tự đồng nhất hoặc mức độ đồng dạng có thể được chỉnh lên để hiệu chỉnh cho thay thế bảo toàn. Các phương pháp để tạo sự điều chỉnh này đã được biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực. *Xem, ví dụ*, Pearson (1994) Phương pháps Mol. Biol. 24: 307-331. Ví dụ về các nhóm axit amin mà có các chuỗi phụ với các tính chất hóa học tương tự bao gồm (1) các chuỗi phụ béo: glyxin, alanin, valin, leuxin và isoleuxin; (2) các chuỗi phụ hydroxyl - béo: serin và threonin; (3) các chuỗi phụ chứa amit: asparagin và glutamin; (4) các chuỗi phụ thơm: phenylalanin, tyrosin, và tryptophan; (5) các chuỗi phụ bazơ: lysin, arginin, và histidin; (6) các chuỗi phụ axit: aspartat và glutamat, và (7) các chuỗi phụ chứa lưu huỳnh là xystein và methionin. Các nhóm thế các axit amin bảo tồn ưu tiên là: valin-leuxin-isoleuxin, phenylalanin-tyrosin, lysin-arginin, alanin-valin, glutamat-aspartat, và asparagin-glutamin. Ngoài ra, thay thế bảo toàn là việc cải biến bất kỳ có giá trị dương tính trong log khuôn hợp lý PAM250 được mô tả trong tài liệu: Gonnet *et al.* (1992) Science 256: 1443-1445. Sự thế "không bảo tồn nhiều lắm" là việc cải biến bất kỳ có giá trị không âm tính trong log khuôn hợp lý PAM250.

Trình tự tương tự của các polypeptit, mà cũng được đề cập như là trình tự đồng nhất, thông thường được đo bằng cách sử dụng phần mềm phân tích chuỗi. Phần mềm phân tích protein so sánh các trình tự tương tự sử dụng thước đo về sự tương tự được gán cho nhiều sự thế, xóa và biến đổi khác, bao gồm thay thế axit amin bảo toàn. Ví dụ, phần mềm GCG chứa các chương trình như là Gap và Bestfit mà có thể được sử dụng các thông số mặc định để xác định tính tương đồng trình tự hoặc trình tự đồng nhất giữa các polypeptit có liên quan gần, như là các polypeptit tương đồng từ các loài sinh vật khác nhau hoặc giữa protein kiểu ban đầu và dạng đột biến của nó. *Xem, ví dụ*, GCG phiên bản

6.1. Các trình tự polypeptit có thể cũng được so sánh sử dụng FASTA sử dụng các thông số mặc định hoặc được đề nghị, chương trình trong GCG phiên bản 6.1. FASTA (ví dụ, FASTA2 và FASTA3) cung cấp sự sắp thẳng hàng và phần trăm trình tự đồng nhất của các vùng chồng khít tốt nhất giữa các trình tự nghi ngờ và tìm kiếm (Pearson (2000) ở trên). Một thuật toán ưu tiên khác khi so sánh trình tự theo sáng chế này với cơ sở dữ liệu chứa một lượng lớn trình tự từ các sinh vật khác nhau là chương trình máy tính BLAST, cụ thể là BLASTP hoặc TBLASTN, sử dụng các thông số mặc định. *Xem, ví dụ*, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 và Altschul *et al.* (1997) Axit nucleics Res. 25:3389-402.

Tạo ra kháng thể người

Các phương pháp tạo ra kháng thể đơn dòng, bao gồm kháng thể đơn dòng người đầy đủ đã được biết đến trong lĩnh vực. Các phương pháp đã biết bất kỳ này có thể được sử dụng trong phạm vi theo sáng chế để tạo kháng thể người mà liên kết đặc hiệu với Ang-2 người và chúng có một hoặc nhiều đặc tính liên kết kháng nguyên và/hoặc đặc tính chức năng của kháng thể kháng Ang-2 ví dụ được nêu ở đây.

Sử dụng kỹ thuật VELOCIMMUNE™ hoặc phương pháp đã biết khác bất kỳ để tạo kháng thể đơn dòng, kháng thể khảm ái lực cao với Ang-2 ban đầu phân lập có miền biến đổi người và vùng không đổi chuột. Như trong phần thử nghiệm bên dưới, kháng thể được đặc trưng và lựa chọn các đặc tính mong đợi, bao gồm ái lực, tính chọn lọc, epitop, .v.v. Các vùng không đổi chuột được thay thế bằng vùng không đổi người mong muốn để tạo ra kháng thể người dài đầy đủ theo sáng chế này, ví dụ IgG1 hoặc IgG4 kiểu ban đầu hoặc bị biến đổi. Trong khi vùng không đổi được chọn có thể thay đổi tùy theo việc sử dụng cụ thể, đặc tính liên kết kháng nguyên ái lực cao và đặc tính đặc hiệu đích ở trong miền biến đổi.

Tương đương sinh học

Kháng thể kháng Ang-2 và các đoạn kháng thể theo sáng chế này bao gồm các protein có các trình tự axit amin mà thay đổi từ các protein của kháng thể được mô tả, nhưng vẫn giữ khả năng liên kết với Ang-2 người. Kháng thể thay đổi này và các đoạn kháng thể bao gồm một hoặc nhiều việc thêm, xóa, hoặc thế các axit amin khi so sánh với trình tự khởi đầu, nhưng thể hiện hoạt tính sinh học mà về cơ bản tương đương với hoạt tính của kháng thể được mô tả. Cũng như vậy, các trình tự ADN mã hóa kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này bao gồm các trình tự mà bao gồm một hoặc nhiều việc thế, xóa,

hoặc thay thế các nucleotit khi được so sánh với trình tự được trình bày, nhưng mã hóa kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn kháng thể mà về cơ bản tương đương sinh học với kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn kháng thể theo sáng chế này. Các ví dụ về axit amin thay đổi này và các trình tự ADN được thảo luận ở trên.

Hai protein liên kết kháng nguyên, hoặc kháng thể, được xem như tương đương sinh học nếu, ví dụ, chúng là các chất tương đương dược học hoặc các chất thay thế sinh học mà tốc độ và mức độ hấp thụ của chúng không cho thấy sự khác biệt đáng kể khi được dùng ở liều phân tử gam giống hệt trong các điều kiện thử nghiệm tương tự, cả khi ở liều duy nhất hoặc liều chia nhiều liều. Một số kháng thể sẽ được xem là chất tương đương hoặc chất thay thế dược học nếu chúng là tương đương về mức độ hấp thụ của chúng nhưng không tương đương về tốc độ hấp thu và như vậy có thể xem như tương đương sinh học bởi vì sự khác nhau này về tốc độ hấp thụ là có chú ý và được phản ánh trong việc gán nhãn, gần như không đạt được các nồng độ thuốc hiệu quả trong cơ thể trong, ví dụ, việc sử dụng mạn tính, và được xem như không đáng kể về mặt y học đối với thuốc cụ thể được nghiên cứu.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu không có sự khác biệt có ý nghĩa lâm sàng về tính an toàn, sự tinh khiết và hiệu lực.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu bệnh nhân có thể được chuyển đổi một hoặc nhiều lần giữa sản phẩm tham chiếu và sản phẩm sinh học mà không bị tăng nguy cơ có các tác dụng có hại, bao gồm thay đổi đáng kể trên lâm sàng về tính gây miễn dịch, hoặc hiệu lực bị giảm, khi được so sánh với liệu pháp điều trị tiếp theo mà không có sự chuyển đổi này.

Theo một phương án, hai protein liên kết kháng nguyên là tương đương sinh học nếu chúng hoạt động theo cả hai cơ chế thông thường hoặc cơ chế hoạt động trong điều kiện hoặc các điều kiện sử dụng, trong phạm vi mà các cơ chế này đã được biết.

Đương lượng sinh học có thể được chứng minh bằng các phương pháp *in vivo* và *in vitro*. Các phương pháp đo đương lượng sinh học bao gồm, ví dụ, (a) thử nghiệm *in vivo* trên người hoặc các động vật có vú khác, trong đó nồng độ kháng thể hoặc các chất chuyển hóa của nó được đo trong máu, huyết tương, huyết thanh, hoặc dịch sinh học khác như hàm theo thời gian; (b) thử nghiệm in vitro mà tương ứng với và dự đoán hợp lý về dữ liệu sinh khả dụng in vivo người; (c) thử nghiệm *in vivo* trên người hoặc các động vật có vú khác trong đó tác dụng dược học cấp tính thích hợp của kháng thể (hoặc đích của

nó) được đo như hàm theo thời gian; và (d) trong thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát tốt mà thiết lập tính an toàn, hiệu lực hoặc sinh khả dụng hoặc đương lượng sinh học của kháng thể.

Các biến thể tương đương sinh học của kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể được tạo ra bằng, ví dụ, tạo nhiều sự thế gốc hoặc các trình tự hoặc xóa các gốc hoặc các trình tự cuối cùng hoặc bên trong mà không cần cho hoạt tính sinh học. Ví dụ, các gốc xystein gần như không có hoạt tính sinh học có thể được xóa hoặc thay thế bằng các axit amin khác để phòng ngừa sự hình thành cầu disulfua nội phân tử không cần thiết hoặc sai nhờ việc lấy lại các đặc tính đã mất.

Các đặc tính sinh học và điều trị của kháng thể

Nhìn chung, kháng thể theo sáng chế liên kết với Ang-2 người với K_D nhỏ hơn 100 pM, thông thường với K_D nhỏ hơn 50 pM, và theo các phương án nhất định, với K_D nhỏ hơn 40 pM, khi được đo bằng việc liên kết với kháng nguyên được giữ cố định trên pha rắn hoặc trong pha dung dịch.

Ngoài ra, kháng thể kháng Ang-2 ví dụ xác định theo sáng chế này có thể biểu hiện một hoặc nhiều đặc tính trong số các đặc tính sau đây: (1) có khả năng liên kết với Ang-2 người nhưng không liên kết với Ang-2 chuột; (2) có khả năng liên kết với Ang-2 người và với Ang-2 chuột; (3) có khả năng liên kết với Ang-2 người nhưng không liên kết với Ang-1 người, -3 hoặc -4; (4) có khả năng liên kết với Ang-2 người nhưng không liên kết với chuột Ang-1, -3 hoặc -4; (5) có khả năng liên kết với Ang-2 người và với Ang-1 người, -3 hoặc -4; (6) có khả năng liên kết với Ang-2 người và với chuột Ang-1, -3 hoặc -4; (7) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 người với Tie-2 người; (8) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 người với Tie-2 chuột; (9) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 chuột với Tie-2 người; (10) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 chuột với Tie-2 chuột; (11) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-1 người to Tie-2 người; (12) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của Ang-1 người với Tie-2 chuột; (13) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của chuột Ang-1 với Tie-2 người; (14) có khả năng phòng ngừa việc liên kết của chuột Ang-1 với Tie-2 chuột; (15) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 người bị gây ra bởi Ang-2 người; (16) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 chuột bị gây ra bởi Ang-2 người; (17) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 người bị gây ra bởi Ang-2 chuột; (18) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 chuột bị gây ra bởi Ang-2 chuột; (19) có khả năng

ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 người bị gây ra bởi Ang-1 người; (20) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 chuột bị gây ra bởi Ang-1 người; (21) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 người bị gây ra bởi Ang-1 chuột; (22) có khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 chuột bị gây ra bởi Ang-1 chuột; (23) có khả năng ức chế *in vivo* sự tạo mạch trong mô hình thử nghiệm (*ví dụ*, sự tạo mạch bị gây ra bởi các tế bào MCF-7 chứa nút Matrigel được ghép dưới da trên chuột trụi lông); và/hoặc (24) có khả năng ức chế hoặc làm giảm thể tích khối u trên mô hình ghép ngoại lai chuột.

Sáng chế cũng bao gồm kháng thể liên kết với ái lực cao với cấu trúc bao gồm vùng giống fibronectin Ang-2 nhưng thiếu vùng dạng ốc kép đầu tận cùng N Ang-2 (các cấu trúc này được đề cập đến ở đây như "Ang-2FD"). Các cấu trúc Ang-2FD ví dụ bao gồm Ang-2FD người (SEQ ID NO:519), Ang-2FD chuột (SEQ ID NO:520), và Ang-2FD khỉ (SEQ ID NO:521). Các cấu trúc Ang-2FD người, chuột và khỉ có thể là monome hoặc đối xứng hai bên. Các cấu trúc Ang-2FD có thể cũng bao gồm các trình tự axit amin không phải Ang-2 khác như là vùng Fc người hoặc chuột liên kết với các phân tử Ang-2FD. Một cấu trúc Ang-2FD ví dụ được đề cập ở đây như là "hBA2" (hoặc "Ang 2 hình cung" người) mà là tetrame của các vùng giống fibrinogen Ang-2 người có liên quan đến một vùng khác qua vùng Fc người hoặc chuột để tạo thành hình dạng giống như dải hình cung. Thông thường, hBA2 gồm có hai dime Ang-2, trong đó mỗi dime Ang-2 chứa hai vùng giống fibronectin Ang-2 được liên kết với một vùng khác qua vùng Fc. Các thành phần hBA2 ví dụ bao gồm các polypeptit được thiết kế hBA2-hIgG1 (SEQ ID NO:522) và hBA2-mIgG2a (SEQ ID NO:523). Bất ngờ là, kháng thể kháng Ang-2 xác định theo sáng chế này đã thấy liên kết với các cấu trúc Ang-2FD với ái lực cao hơn nhiều so với kháng thể chứng Ang-2 đã biết (*xem* phần Ví dụ thực hiện sáng chế được nêu ở đây).

Liên kết ái lực cao, trong phạm vi của kháng thể kháng Ang-2 liên kết với cấu trúc Ang-2FD đối xứng hai bên người hoặc chuột, nghĩa là kháng thể kháng Ang-2 liên kết với Ang-2FD đối xứng hai bên người hoặc chuột với K_D nhỏ hơn 300 pM. Ví dụ, kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết với ái lực cao với Ang-2FD đối xứng hai bên người hoặc chuột bao gồm kháng thể mà liên kết với Ang-2-FD đối xứng hai bên người hoặc chuột với K_D nhỏ hơn 300 pM, nhỏ hơn 250 pM, nhỏ hơn 200 pM, nhỏ hơn 190 pM, nhỏ hơn 180 pM, nhỏ hơn 170 pM, nhỏ hơn 160 pM, nhỏ hơn 150 pM, nhỏ hơn 140 pM, nhỏ hơn 130 pM, nhỏ hơn 120 pM, nhỏ hơn 110 pM, nhỏ hơn 100 pM, nhỏ hơn 90 pM, nhỏ hơn

80 pM, nhỏ hơn 70 pM, nhỏ hơn 60 pM hoặc nhỏ hơn 50 pM, khi được đo ở 25°C trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt.

Lien kết ái lực cao, trong phạm vi của kháng thể kháng Ang-2 liên kết với cấu trúc Ang-2FD khỉ đối xứng hai bên, nghĩa là kháng thể kháng Ang-2 liên kết với Ang-2FD khỉ đối xứng hai bên với K_D nhỏ hơn 500 pM. Ví dụ, kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết với ái lực cao với Ang-2FD khỉ đối xứng hai bên bao gồm kháng thể mà liên kết với Ang-2-FD khỉ với K_D nhỏ hơn 500 pM, nhỏ hơn 450 pM, nhỏ hơn 400 pM, nhỏ hơn 350 pM, nhỏ hơn 300 pM, nhỏ hơn 250 pM, nhỏ hơn 200 pM, nhỏ hơn 190 pM, nhỏ hơn 180 pM, nhỏ hơn 170 pM, nhỏ hơn 160 pM, nhỏ hơn 150 pM, nhỏ hơn 140 pM, nhỏ hơn 130 pM, nhỏ hơn 120 pM, nhỏ hơn 110 pM, nhỏ hơn 100 pM, nhỏ hơn 90 pM, hoặc nhỏ hơn 80 pM, khi được đo ở 25°C trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt.

Liên kết ái lực cao, trong phạm vi của kháng thể kháng Ang-2 liên kết với cấu trúc Ang-2FD monome người, nghĩa là kháng thể kháng Ang-2 liên kết với Ang-2FD monome người với K_D nhỏ hơn 40 nM. Ví dụ, kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết với ái lực cao với Ang-2FD monome người bao gồm kháng thể mà liên kết với Ang-2-FD monome người với K_D nhỏ hơn 40 nM, nhỏ hơn 30 nM, nhỏ hơn 25 nM, nhỏ hơn 20 nM, nhỏ hơn 15 nM, nhỏ hơn 10 nM, nhỏ hơn 9 nM, nhỏ hơn 8 nM, nhỏ hơn 7 nM, nhỏ hơn 6 nM, nhỏ hơn 5 nM, nhỏ hơn 4 nM, nhỏ hơn 3 nM, nhỏ hơn 2 nM, nhỏ hơn 1 nM, nhỏ hơn 0,9 nM, nhỏ hơn 0,8 nM, nhỏ hơn 0,7 nM, hoặc nhỏ hơn 0,6 nM khi được đo ở 25°C trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt.

Liên kết ái lực cao, trong phạm vi của kháng thể kháng Ang-2 liên kết với cấu trúc hBA2, nghĩa là kháng thể kháng Ang-2 liên kết với hBA2 với K_D nhỏ hơn 80 pM. Ví dụ, kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết với ái lực cao với hBA2 bao gồm kháng thể mà liên kết với hBA2 với K_D nhỏ hơn 80 pM, nhỏ hơn 75 pM, nhỏ hơn 70 pM, nhỏ hơn 65 pM, nhỏ hơn 60 pM, nhỏ hơn 55 pM, nhỏ hơn 50 pM, nhỏ hơn 45 pM, nhỏ hơn 40 pM, nhỏ hơn 35 pM, nhỏ hơn 30 pM, nhỏ hơn 25 pM, nhỏ hơn 20 pM, nhỏ hơn 18 pM, nhỏ hơn 16 pM, nhỏ hơn 14 pM, hoặc nhỏ hơn 12 pM, khi được đo ở 25°C trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt.

Sáng chế bao gồm kháng thể liên kết với Ang-2 nhưng gần như không liên kết với Ang-1. Như được sử dụng ở đây, kháng thể "gần như không liên kết với Ang-1" nếu kháng thể, khi được thử nghiệm về việc liên kết với Ang-1 trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt trong đó kháng thể bị bắt giữ trên bề mặt và Ang-1 người kiểu ban đầu

dài đầy đủ ở nồng độ khoảng 25 nM được tiêm trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ với tốc độ chảy khoảng 60 µl/phút trong khoảng 3 phút ở 25°C, biểu hiện K_D lớn hơn khoảng 1 nM, *ví dụ*, K_D lớn hơn khoảng 5 nM, lớn hơn khoảng 10 nM, lớn hơn khoảng 50 nM, lớn hơn khoảng 100 nM, lớn hơn khoảng 150 nM, lớn hơn khoảng 200 nM, lớn hơn khoảng 250 nM, lớn hơn khoảng 300 nM, lớn hơn khoảng 350 nM, lớn hơn khoảng 400 nM, lớn hơn khoảng 450 nM, lớn hơn khoảng 500 nM, hoặc nhiều hơn. (*Xem*, *ví dụ*, Ví dụ 4). Ngoài ra, kháng thể "gần như không liên kết với Ang-1" nếu kháng thể không biểu hiện liên kết bất kỳ với Ang-1 khi được thử nghiệm trong thử nghiệm này hoặc thử nghiệm tương đương của nó.

Sáng chế này cũng bao gồm kháng thể ức chế liên kết của Ang-2 với Tie-2 nhưng gần như không phòng ngừa liên kết của Ang-1 với Tie-2. Như được sử dụng ở đây, kháng thể "gần như không phòng ngừa liên kết của Ang-1 với Tie-2" nếu, khi kháng thể được trộn trước với kháng nguyên Ang-1 với tỷ số khoảng 100:1 (kháng thể:kháng nguyên) và được cho ủ ở 25°C trong khoảng 60 phút và sau đó hỗn hợp được cân bằng được thử nghiệm về liên kết với Tie-2 bằng cộng hưởng plasmon bề mặt trên bề mặt được bao Tie-2 (5 µl/phút fhoặc 5 phút ở 25°C), số lượng Ang-1 liên kết với Tie-2 ít nhất là 50% lượng Ang-1 được liên kết với Tie-2 với sự có mặt của phân tử chứng không liên quan. (*Xem*, *ví dụ*, Ví dụ 6). Ví dụ, nếu lượng Ang-1 liên kết với Tie-2 sau khi ủ với kháng thể ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 55%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 65%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 75%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng 85%, ít nhất là khoảng 90%, ít nhất là khoảng 95%, hoặc khoảng 100% lượng Ang-1 mà liên kết với Tie-2 sau khi ủ với phân tử chứng không liên quan dưới các điều kiện thử nghiệm được nêu ở trên, sau đó kháng thể dường như "gần như không phòng ngừa liên kết của Ang-1 với Tie-2."

Hơn nữa, sáng chế bao gồm kháng thể ức chế hoặc về cơ bản làm giảm đi hoạt tính sinh học của Ang-2 (*ví dụ*, sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-2; sự tạo mạch được tạo ra bởi Ang-2; v.v.) nhưng không phòng ngừa hoặc về cơ bản làm giảm đi hoạt tính sinh học tương ứng của Ang-1 (*ví dụ*, sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-1; sự tạo mạch bị gây ra bởi Ang-1; v.v.). Các thử nghiệm và thử nghiệm hữu ích để xác định liệu kháng thể thỏa mãn một hoặc nhiều đặc tính trong số các đặc tính được liệt kê ở trên sẽ dễ dàng được biết và dễ dàng được thực hành bởi chuyên gia trong lĩnh vực và/hoặc có thể được xác định hoàn toàn từ bản mô tả này. Ví dụ, các quy trình thử

nghiệm chi tiết bên dưới có thể được sử dụng để xác định liệu kháng thể đã cho liên kết hoặc không liên kết với Ang-2 và/hoặc Ang-1; phòng ngừa hoặc không phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 và/hoặc Ang-1 với Tie-2; ức chế hoặc không ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-2- và/hoặc Ang-1; .v.v.

Vẽ bản đồ epitop và các kỹ thuật có liên quan

Để kiểm tra kháng thể liên kết với epitop cụ thể (ví dụ, các kháng thể ức chế việc liên kết của IgE với thụ thể ái lực cao của nó), thử nghiệm phòng ngừa chéo thông thường như là thử nghiệm được mô tả "Antibodies," Harlow và Đường (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY) có thể được thực hiện. Các phương pháp khác bao gồm các đột biến quét alanin, các vết peptit (Reineke (2004) Phương pháps Mol Biol 248:443-63), hoặc phân tích tách peptit. Ngoài ra, các phương pháp như là cắt epitop, chiết epitop và biến đổi hóa học các kháng nguyên có thể được sử dụng (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496).

Thuật ngữ "epitop" đề cập đến vị trí trên kháng nguyên mà các tế bào B và/hoặc T đáp ứng lại. Các epitop tế bào B có thể được hình thành từ các axit amin kề nhau hoặc các axit amin không kề nhau được đặt cạnh nhau bằng việc gấp ba protein. Các epitop được hình thành từ các axit amin kề nhau thông thường được giữ lại để tiếp xúc với các dung môi biến chất, trong khi các epitop được tạo thành bởi việc gấp nếp ba lần thông thường không được xử lý với các dung môi biến chất. Epitop thông thường bao gồm ít nhất 3, và thông thường hơn, ít nhất 5 hoặc 8-10 axit amin trong hình dạng không gian duy nhất.

Việc tạo profil hỗ trợ sự biến đổi (Modification-Assisted Profiling - MAP), cũng được biết như là việc tạo kháng thể dựa trên cấu trúc kháng nguyên (Antigen Structure-bazad Antibody Profiling - ASAP) là phương pháp phân loại số lượng lớn kháng thể đơn dòng (mAbs) trực tiếp chống lại kháng nguyên tương tự theo sự tương tự của profil liên kết của mỗi kháng thể với các bề mặt kháng nguyên biến đổi về hóa học hoặc bằng enzym (US 2004/0101920). Mỗi loại có thể phản ánh epitop duy nhất khác rõ ràng với hoặc chồng lên nhau một phần với epitop được biểu diễn bằng một loại khác. Kỹ thuật này cho phép lọc nhanh kháng thể đồng nhất về mặt di truyền, mà sự biểu thị đặc điểm có thể được tập trung vào kháng thể khác biệt về mặt di truyền. Khi được áp dụng cho việc kiểm tra thể lai, MAP có thể dễ dàng nhận ra các dòng vô tính lai hiếm mà tạo ra các

mAb có các đặc tính mong muốn. MAP có thể được sử dụng để phân loại kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này thành các nhóm kháng thể liên kết các epitop khác nhau.

Kháng thể kháng Ang-2 có thể liên kết với epitop trong vùng dạng ốc kép đầu tận cùng amin hoặc trong vùng giống fibrinogen tận cùng carboxy ("FD"). Theo các phương án ưu tiên theo sáng chế, kháng thể kháng Ang-2 và các đoạn lien kết kháng nguyên của nó liên kết với epitop trong FD.

Các axit amin trong FD của Ang-2 mà tương tác với Tie-2 được xác định từ phương pháp phân tích cấu trúc tinh thể. *Xem* Barton *et al.*, *Nat. Struct. Mol. Biol. 13*:524-532 (May 2006). Về kháng thể phòng ngừa việc liên kết của Ang-2 với Tie-2 nhưng gần như không phòng ngừa việc liên kết của Ang-1 với Tie-2 (*ví dụ*, H1H685P, *xem* các Ví dụ 5 và 6 bên dưới), epitop mà liên kết với kháng thể này có thể bao gồm một hoặc nhiều axit amin của Ang-2 mà (a) tương tác với Tie-2 và (b) không đồng nhất với axit amin tương ứng trong Ang-1. (Xem Fig. 1). Do đó, epitop để kháng thể ưu tiên Ang-2 này liên kết có thể bao gồm một hoặc nhiều các axit amin sau đây của hAng-2 (SEQ ID NO:518): S-417; K-432; I-434; N-467; F-469; Y-475; hoặc S-480. Ví dụ, các tác giả theo sáng chế đã khám phá rằng kháng thể mà tương tác với các axit amin F-469, Y-475, và S-480 của Ang-2 (SEQ ID NO:518) tương tác ưu tiên với Ang-2 so với Ang-1, và việc liên kết ưu tiên này có thể có lợi ích điều trị. Do đó, sáng chế bao gồm kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết đặc hiệu với angiopoietin-2 người (hAng-2) nhưng gần như không liên kết với hAng-1, trong đó kháng thể liên kết với epitop trên hAng-2 (SEQ ID NO:518) bao gồm các axit amin F-469, Y-475, và S-480. Tương tự, sáng chế bao gồm kháng thể kháng Ang-2 ức chế liên kết của hAng-2 với hTie-2 nhưng gần như không phòng ngừa liên kết của hAng-1 với hTie-2, trong đó kháng thể liên kết với epitop trên hAng-2 (SEQ ID NO:518) bao gồm các axit amin F-469, Y-475, và S-480.

Sáng chế bao gồm kháng thể kháng Ang-2 mà liên kết với epitop giống hệt như kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể ví dụ cụ thể được mô tả ở đây (*ví dụ*, H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724 và/hoặc H2M744). Cũng như vậy, sáng chế này cũng bao gồm kháng thể kháng Ang-2 mà cạnh tranh để liên kết với Ang-2 với kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể ví dụ cụ thể được mô tả ở đây (*ví dụ*, H1H685, H1H690, H1H691, H1H696, H1H706, H1M724 và/hoặc H2M744).

Có thể dễ dàng xác định liệu kháng thể liên kết với epitop giống hệt với, hoặc cạnh tranh để liên kết với, kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu bằng việc sử dụng các phương

pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, để xác định liệu kháng thể thử nghiệm liên kết với epitop giống hệt như kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu theo sáng chế này hay không, thì kháng thể tham chiếu được cho liên kết với protein hoặc peptit Ang-2 dưới các điều kiện bão hòa. Tiếp sau, khả năng của kháng thể thử nghiệm liên kết với phân tử Ang-2 được đánh giá. Nếu kháng thể thử nghiệm có khả năng liên kết với Ang-2 sau khi liên kết bão hòa với kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu, nó có thể được kết luận rằng kháng thể thử nghiệm liên kết với epitop khác so với kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu. Mặt khác, nếu kháng thể thử nghiệm không có khả năng liên kết với phân tử Ang-2 sau khi bão hòa liên kết với kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu, sau đó kháng thể thử nghiệm có thể liên kết với epitop giống hệt như epitop được liên kết với kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu theo sáng chế này. Thử nghiệm thông thường thêm vào (*ví dụ*, sự đột biến peptit và các phép phân tích liên kết) sau đó có thể được tiến hành để xác nhận liệu thiếu liên kết của kháng thể thử nghiệm được quan sát thực tế là do liên kết với epitop giống hệt như với kháng thể tham chiếu hay do sự phòng ngừa về không gian (hoặc một hiện tượng khác) chịu trách nhiệm cho sự thiếu liên kết được quan sát này. Các thử nghiệm loại này có thể được thực hiện sử dụng ELISA, RIA, Biacore, máy đếm tế bào chảy hoặc phương pháp định lượng bất kỳ khác hoặc thử nghiệm liên kết kháng thể định tính có sẵn trong lĩnh vực. Tương ứng với một số phương án nhất định của sáng chế, hai kháng thể liên kết với epitop giống hệt (hoặc chồng lên nhau) nếu, *ví dụ*, lượng dư của một kháng thể gấp 1-, 5-, 10-, 20- hoặc 100 lần ức chế liên kết của kháng thể khác ít nhất 50% nhưng tốt hơn là 75%, 90% hoặc thậm chí 99% khi được đo trong thử nghiệm liên kết cạnh tranh (xem, ví dụ, Junghans et al., Cancer Res. 1990:50:1495-1502). Ngoài ra, hai kháng thể dường như liên kết với epitop giống hệt nếu tất cả đột biến axit amin trong kháng nguyên làm giảm hoặc loại trừ liên kết của một kháng thể làm giảm hoặc loại trừ liên kết của kháng thể khác. Hai kháng thể dường như có "các epitop chồng khít" nếu chỉ tập hợp con của các đột biến axit amin làm giảm hoặc loại trừ liên kết của một kháng thể làm giảm hoặc loại trừ liên kết của kháng thể khác.

Để xác định liệu kháng thể cạnh tranh để liên kết với kháng thể kháng Ang-2 tham chiếu không, thì phương pháp liên kết được mô tả ở trên được thực hiện theo hai hướng: hướng thứ nhất, kháng thể tham chiếu được cho liên kết với phân tử Ang-2 dưới các điều kiện bão hòa được tiếp theo bằng việc đánh giá liên kết của kháng thể thử nghiệm với phân tử Ang-2. Trong hướng thứ hai, kháng thể thử nghiệm được cho liên kết với phân tử

Ang-2 dưới các điều kiện bão hòa được tiếp theo bằng việc đánh giá liên kết của kháng thể tham chiếu với phân tử Ang-2. Nếu, trong cả hai hướng, duy nhất kháng thể đầu tiên (bão hòa) có khả năng liên kết với phân tử Ang-2, thì sau đó kết luận được rằng kháng thể thử nghiệm và kháng thể tham chiếu cạnh tranh để liên kết với Ang-2. Như sẽ được đánh giá đúng bởi chuyên gia trong lĩnh vực, kháng thể mà cạnh tranh để liên kết với kháng thể tham chiếu có thể không cần liên kết với epitop giống hệt như kháng thể tham chiếu, nhưng có thể phòng ngừa về không gian việc liên kết của kháng thể tham chiếu bằng việc liên kết với epitop chồng lên nhau hoặc gần kề.

Tính chọn lọc loài và sự phản ứng chéo loài

Theo một số phương án nhất định của sáng chế, kháng thể kháng Ang-2 liên kết với Ang-2 người nhưng không liên kết với Ang-2 từ các loài khác. Ngoài ra, kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này, theo các phương án nhất định, liên kết với Ang-2 người và với Ang-2 từ một hoặc nhiều loài không phải người. Ví dụ, kháng thể Ang-2 theo sáng chế này có thể liên kết với Ang-2 người và có thể liên kết hoặc không liên kết, như là trường hợp có thể là, với một hoặc nhiều Ang-2 trong số Ang-2 chuột nhắt, chuột, chuột lang, chuột đồng, chuột nhảy, lợn, mèo, chó, thỏ, dê, cừu, bò cái, ngựa, lạc đà, khỉ cynomologous, khỉ đuôi sóc, khỉ zerut hoặc tinh tinh.

Chất liên hợp miễn dịch

Sáng chế đề xuất kháng thể đơn dòng kháng Ang-2 được liên hợp với gốc có tác dụng điều trị ("chất liên hợp miễn dịch"), như là cytotoxin, thuốc điều trị hóa học, thuốc ức chế miễn dịch hoặc chất đồng vị phóng xạ. Các chất độc hại tế bào bao gồm chất bất kỳ mà có hại với các tế bào. Ví dụ về các chất độc hại tế bào và các chất điều trị hóa học thích hợp để tạo thành các chất liên hợp miễn dịch đã được biết trong lĩnh vực, xem ví dụ, WO 05/103081).

Kháng thể đa đặc hiệu

Kháng thể theo sáng chế này có thể là đặc hiệu đơn, đặc hiệu đôi, hoặc đa đặc hiệu. Các mAb đa đặc hiệu có thể đặc hiệu với nhiều epitop khác nhau của một polypeptit đích hoặc có thể chứa các vùng liên kết kháng nguyên đặc hiệu cho nhiều hơn một polypeptit đích. Xem, ví dụ, Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này, hoặc các phần của nó, có thể được liên kết với hoặc cùng biểu thị với một phân tử chức năng khác, ví dụ, một peptit hoặc protein khác, để tạo thành phân tử đa đặc hiệu. Ví dụ, kháng thể hoặc đoạn của nó có thể được liên kết chức năng

(ví dụ, bằng việc ghép đôi hóa học, liên hợp gen, liên kết không cộng hóa trị hoặc kiểu liên kết khác) với một hoặc nhiều thực thể phân tử khác, như là một kháng thể hoặc đoạn kháng thể khác, để tạo ra kháng thể đặc hiệu đôi hoặc đa đặc hiệu có tính đặc hiệu liên kết thứ hai.

Dạng kháng thể đặc hiệu đôi ví dụ mà có thể được sử dụng trong phạm vi theo sáng chế có liên quan đến việc sử dụng vùng C_H3 globulin miễn dịch đầu tiên (Ig) và vùng C_H3 Ig thứ hai, trong đó các vùng C_H3 Ig thứ nhất và thứ hai khác với vùng khác bởi ít nhất một axit amin, và trong đó sự khác biệt ít nhất một axit amin làm giảm liên kết của kháng thể đặc hiệu đôi với Protein A khi so sánh với kháng thể đặc hiệu đôi thiếu sự khác biệt axit amin. Theo một phương án, vùng C_H3 Ig đầu tiên liên kết với Protein A và vùng C_H3 Ig thứ hai chứa sự đột biến mà làm giảm hoặc hủy bỏ liên kết Protein A như là việc cải biến H95R (bởi cách đánh số exon IMGT; H435R bởi cách đánh số EU). C_H3 thứ hai có thể còn bao gồm bước cải biến Y96F (bởi IMGT; Y436F bởi EU). Các thay đổi khác mà có thể được tìm thấy trong C_H3 thứ hai bao gồm: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, và V82I (bởi IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, và V422I bởi EU) trong trường hợp của kháng thể IgG1; N44S, K52N, và V82I (IMGT; N384S, K392N, và V422I bởi EU) trong trường hợp của kháng thể IgG2; và Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, và V82I (bởi IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, và V422I bởi EU) trong trường hợp của kháng thể IgG4. Các thay đổi trên dạng kháng thể đặc hiệu đôi được mô tả ở trên được dự tính nằm trong phạm vi theo sáng chế.

Dược phẩm và cách dùng

Sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm kháng thể kháng Ang-2 hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này. Dược phẩm theo sáng chế này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều chất mang, tá dược, và các chất khác dược dụng mà được đưa vào dược phẩm để mang lại sự vận chuyển, phân phối, độ dung nạp được cải thiện và tương tự (ở đây được đề cập chung là " chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng"). Nhiều dược phẩm thích hợp có thể được tìm thấy trong tập công thức đã được biết với tất cả nhà bào chế dược: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Các dược phẩm này bao gồm, ví dụ, bột, bột nhão, thuốc mỡ, chất đông, sáp, dầu, lipit, các túi chứa lipit (cation hoặc anion) (như là LIPOFECTIN™), thể kết hợp ADN, bột nhão hấp thụ khan, nhũ tương dầu trong nước và nước trong dầu, hàng cacbovac nhũ tương (các polyetylen glycol có trọng lượng phân tử khác nhau), gel bán

rắn, và hỗn hợp bán rắn chứa hàng cacbovac. Cũng xem Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA, 1998, J Pharm Sci Technol 52:238-311.

Các liều kháng thể có thể thay đổi tùy theo tuổi và kích cỡ của đối tượng được dùng, bệnh đích, các điều kiện dùng, đường dùng, và tương tự. Liều ưu tiên thông thường được tính theo trọng lượng cơ thể hoặc diện tích bề mặt cơ thể. Khi kháng thể theo sáng chế này được sử dụng để điều trị tình trạng hoặc bệnh có liên quan đến hoạt tính của Ang-2 trên bệnh nhân là người trưởng thành, thì thuận lợi là dùng kháng thể theo sáng chế này qua đường tĩnh mạch thông thường ở liều đơn khoảng 0,01 đến khoảng 20 mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là khoảng 0,02 đến khoảng 7, khoảng 0,03 đến khoảng 5, hoặc khoảng 0,05 đến khoảng 3 mg/kg trọng lượng cơ thể. Tùy thuộc vào độ nặng của tình trạng bệnh, tần xuất và khoảng thời gian điều trị có thể được điều trị. Các liều dùng hữu hiệu và kế hoạch dùng kháng thể Ang-2 có thể được quyết định theo kinh nghiệm; ví dụ, sự tiến triển ở bệnh nhân có thể được giám sát bằng việc đánh giá định kỳ, và do đó liều dùng được điều chỉnh. Hơn nữa, sự định tỷ lệ liều dùng giữa các loài khác nhau có thể được thực hiện sử dụng các phương pháp đã biết đến trong lĩnh vực (*ví dụ*, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351).

Nhiều hệ phân phối khác nhau đã được biết và có thể được sử dụng để dùng dược phẩm theo sáng chế này, ví dụ, sự đóng gói trên các hạt mỡ, hạt vi mô, viên vi nang, các tế bào tái tổ hợp có khả năng biểu hiện virut biến đổi, sự nhập bào bị gây ra do thụ thể (xem, ví dụ, Wu et al. 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Các phương pháp đưa vào bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các đường trong da, trong cơ, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, ngoài màng cứng, và đường qua miệng. Dược phẩm có thể được dùng bằng đường thuận tiện bất kỳ, ví dụ bằng truyền hoặc tiêm lượng lớn, bằng sự hấp thụ qua các lớp lót biểu mô hoặc niêm mạc da (ví dụ, niêm mạc miệng, niêm mạc trực tràng và niêm mạc ruột, v.v.) và có thể được dùng cùng với các hoạt chất có tác dụng sinh học khác. Có thể dùng toàn thân hoặc tại chỗ.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối, *ví dụ*, dưới da hoặc trong tĩnh mạch với kim tiêm và bơm tiêm chuẩn. Ngoài ra, về việc phân phối dưới da, Thiết bị phân phối dạng bút thực sự có áp dụng trong việc phân phối dược phẩm theo sáng chế này. Thiết bị phân phối dạng bút này có thể sử dụng lại được hoặc được dùng một lần. Thiết bị phân phối dạng bút dùng lại được nhìn chung sử dụng đầu đạn có thể thay thế được chứa dược phẩm. Mỗi khi tất cả các thành phần của dược phẩm nằm trong đầu đạn

được dùng và đầu đạn rỗng, thì đầu đạn rỗng có thể dễ dàng được loại bỏ và được thay thế bằng một đầu đạn mới chứa dược phẩm. Thiết bị phân phối dạng bút sau đó có thể được sử dụng lại. Trong thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần, không có đầu đạn có thể được thay thế. Đúng hơn, thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần được làm đầy sẵn với dược phẩm được giữ trong kho chứa trong thiết bị. Mỗi khi kho chứa rỗng dược phẩm, thì thiết bị còn lại được bỏ đi.

Nhiều bút có thể sử dụng lại được và các thiết bị phân phối tự tiêm được áp dụng trong việc phân phối dược phẩm theo sáng chế này dưới da. Các ví dụ bao gồm, nhưng chắc chắn không bị giới hạn ở bút AUTOBÚT™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, Anh), DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Thụy Sĩ), bút HUMALOG MIX 75/25™, bút HUMALOG™, bút HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly và Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II và III (Novo Nordisk, Copenhagen, Đan mạch), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Đan mạch), bút BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New zi-lân), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, và OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Đức), chỉ là một vài tên bút. Các ví dụ về thiết bị phân phối dạng bút dùng một lần được áp dụng trong việc phân phối dược phẩm theo sáng chế này dưới da bao gồm, nhưng chắc chắn không bị giới hạn ở bút SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), và KWIKPEN™ (Eli Lilly).

Để điều trị các rối loạn ở mắt, kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này có thể được dùng, *ví dụ*, bằng nhỏ mắt, tiêm dưới kết mạc, cấy dưới kết mạc, tiêm trong thủy tinh thể, cấy trong thủy tinh thể, tiêm dưới mộng hoặc cấy dưới mộng.

Dược phẩm có thể cũng được phân phối trong túi, cụ thể là hạt mỡ (xem Langer 1990 Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) trong Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein và Fidler (eds.), Liss, New York, trang 353-365; Lopez-Berestein, ibid., trang 317-327; nói chung xem ibid.).

Trong các tình huống xác định, dược phẩm có thể được phân phối trong hệ giải phóng được kiểm soát. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem Langer, ở trên; Sefton 1987 CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). Theo một phương án khác, nguyên liệu polyme có thể được sử dụng. Theo một phương án khác nữa, hệ giải phóng được kiểm soát có thể được đặt gần với đích của dược phẩm, do đó đòi hỏi chỉ một phần

của liều dùng toàn thân (xem, *ví dụ*, Goodson, 1984, trong Medical Applications of Controlled Release, ở trên, tập 2, trang 115-138).

Các dược phẩm có thể tiêm có thể bao gồm các dạng liều dùng để tiêm trong tĩnh mạch, dưới da, trong da và trong cơ, truyền nhỏ giọt, .v.v. Các dược phẩm có thể tiêm được này có thể được bào chế bằng các phương pháp công khai đã được biết. Ví dụ, các dược phẩm có thể tiêm được có thể được bào chế, *ví dụ*, bằng việc hòa tan, tạo hỗn dịch hoặc nhũ tương hóa kháng thể hoặc muối của nó được mô tả ở trên trong môi trường nước vô khuẩn hoặc môi trường dầu thông thường được sử dụng để tiêm. Môi trường nước để tiêm ví dụ là, nước muối sinh lý, dung dịch đẳng trương chứa glucoza và các chất bổ sung khác, .v.v., mà có thể được sử dụng kết hợp với chất làm ổn định thích hợp như là rượu (ví dụ, etanol), rượu đa chức (ví dụ, propylen glycol, polyetylen glycol), chất hoạt động bề mặt không ion [ví dụ, polysorbat 80, HCO-50 (polyoxyetylen (50 phân tử gam) sản phẩm cộng của dầu hải ly được hyđro hóa)], .v.v. Môi trường dầu được sử dụng, ví dụ, dầu vừng, dầu đậu nành, .v.v., mà có thể được sử dụng kết hợp với chất làm ổn định như là benzyl benzoat, rượu benzylic, .v.v. Dược phẩm để tiêm được bào chế do đó tốt hơn là được đổ đầy vào ống thuốc tiêm thích hợp.

Thuận lợi là, các dược phẩm để sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa được mô tả ở trên được bào chế thành các dạng liều dùng trong liều đơn vị thích hợp để làm vừa liều của các hoạt chất. Các dạng liều dùng này trong liều đơn vị bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc tiêm (ống thuốc tiêm), thuốc đạn, .v.v. Lượng kháng thể đã nói ở trên được chứa trong liều đơn vị nhìn chung là khoảng 5 đến khoảng 500 mg trong một dạng liều dùng; cụ thể là trong dạng tiêm, ưu tiên là kháng thể đã nói ở trên được chứa trong khoảng 5 đến khoảng 100 mg và trong khoảng 10 đến khoảng 250 mg cho các dạng liều dùng khác.

Sử dụng kháng thể trong điều trị

Kháng thể theo sáng chế này có ích, không kể những tác dụng khác, để điều trị, phòng ngừa và/hoặc cải thiện bệnh bất kỳ hoặc rối loạn có liên quan đến hoạt tính của Ang-2, bao gồm các bệnh hoặc các rối loạn có liên quan đến sự tạo mạch. Kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này có thể được sử dụng để điều trị, *ví dụ*, các khối u khởi phát và/hoặc di căn ở trong não và màng não, họng miệng, phổi và phế quản, đường dạ dày ruột, hệ sinh sản nam và nữ, cơ, xương, da và phần phụ, mô liên kết, lá lách, hệ miễn dịch, các tế bào tạo máu và tủy xương, gan và đường niệu, và các cơ

quan cảm giác cụ thể như là mắt. Theo các phương án nhất định, kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều loại ung thư trong số các ung thư sau: ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư biểu mô tuyến tụy, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, u thần kinh đệm ác tính, xacôm xương, ung thư ruột kết trực tràng, u trung biểu mô ác tính, bệnh đa u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, xacôm hoạt dịch, ung thư tuyến giáp, hoặc u melanin.

Kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này có thể cũng có thể được sử dụng để điều trị một hoặc nhiều rối loạn ở mắt. Các rối loạn ở mắt ví dụ mà có thể được điều trị với kháng thể và đoạn liên kết kháng nguyên của nó theo sáng chế này bao gồm, *ví dụ*, thoái hóa điểm vàng có liên quan đến tuổi, bệnh màng lưới do tiểu đường, và các rối loạn ở mắt khác có liên quan đến sự tạo mạch mới trong màng mạch, thủng mạch, phù và viêm võng mạc. Ngoài ra, kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể được dùng như là tá dược để phẫu thuật bệnh glaucôm để phòng ngừa viêm u mạch và hạch bạch huyết sớm và sự phục hồi đại thực bào ở mụn nước lọc sau khi phẫu thuật bệnh glaucôm, và cải thiện kết quả lâm sàng.

Theo các phương án khác của sáng chế, kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của nó được sử dụng để điều trị chứng tăng huyết áp, bệnh đái đường (bao gồm đái tháo đường không phụ thuộc insulin), bệnh vảy nến, chứng viêm khớp (bao gồm viêm khớp dạng thấp), hen, sự nhiễm trùng, bệnh thận và phù có liên quan đến tổn thương, đột quỵ hoặc khối u.

Biểu hiện Ang-2 đã cho thấy có liên quan đến mức độ nặng của nhiều bệnh viêm và/hoặc nhiễm trùng khác nhau (*ví dụ xem*, Siner et al., 2009, Shock 31:348-353; Yeo et al., 2008, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA):105:17097-17102). Do đó, kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể được sử dụng để điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện một hoặc nhiều bệnh viêm hoặc nhiễm trùng. Các bệnh nhiễm trùng ví dụ có thể được điều trị, phòng ngừa hoặc cải thiện bằng việc dùng kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: bệnh sốt rét (nhiễm virut *Plasmodium falciparum*), sốt xuất huyết do virut (*ví dụ*, sốt xuất huyết), nhiễm rickettsia, hội chứng sốc do độc tố, sự nhiễm trùng, viêm gan C, nhiễm trùng *Bartonella bacilliformis*, bệnh leishmania, nhiễm vi khuẩn mycobacteria, và nhiễm virut Epstein-Barr.

Điều trị kết hợp

Các phương pháp điều trị kết hợp có thể bao gồm kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này và, ví dụ, một chất đối kháng Ang-2 khác (*ví dụ*, kháng thể kháng Ang-2, kháng thể peptit, hoặc kháng thể CovX như là CVX-060 (*xem* US 7,521,425)). Kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể cũng được dùng cùng với một chất kháng sự tạo mạch khác như là, *ví dụ*, chất đối kháng VEGF (*ví dụ*, VEGF-Trap, *ví dụ xem*, US 7,087,411 (cũng được đề cập đến ở đây như là " protein hỗn hợp ức chế VEGF"), kháng thể kháng VEGF (*ví dụ*, bevacizumab), chất ức chế kinaza phân tử nhỏ của thụ thể VEGF (*ví dụ*, sunitinib, sorafenib hoặc pazopanib), kháng thể kháng DLL4 (*ví dụ*, kháng thể kháng DLL4 được nêu trong US 2009/0142354 như là REGN421), v.v.), hoặc với chất đối kháng của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì (EGFR) (*ví dụ*, kháng thể kháng EGFR hoặc chất ức chế hoạt tính EGFR phân tử nhỏ). Các chất khác mà có thể được dùng có lợi kết hợp với kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này bao gồm các chất ức chế xytokin, bao gồm các chất ức chế xytokin phân tử nhỏ và kháng thể mà liên kết với các xytokin như là IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, hoặc các thụ thể tương ứng của nó. Sáng chế này cũng bao gồm các hỗn hợp điều trị bao gồm kháng thể bất kỳ trong số kháng thể kháng Ang-2 được đề cập ở đây và chất ức chế của một hoặc nhiều chất trong số VEGF, DLL4, EGFR, hoặc chất bất kỳ trong số các xytokin được đề cập ở trên, trong đó chất ức chế là aptamer, một phân tử đối nghĩa, ribozym, siRNA, kháng thể peptit, kháng thể cỡ nano hoặc đoạn kháng thể (*ví dụ*, đoạn Fab; đoạn $F(ab')_2$; đoạn Fd; đoạn Fv; scFv; đoạn dAb; hoặc các phân tử được xử lý khác, như là các kháng thể đặc hiệu đôi hóa trị hai, các kháng thể có ba vị trí đặc hiệu, các kháng thể có bốn vị trí đặc hiệu, các kháng thể minibodies và các đơn vị được công nhận tối thiểu). Kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể cũng được dùng kết hợp với thuốc chống virut, kháng sinh, thuốc giảm đau, corticosteroit và/hoặc các NSAID. Kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể cũng được dùng như một phần của chế độ điều trị mà cũng bao gồm bước điều trị bằng phóng xạ và/hoặc hóa trị liệu thông thường. Khi được kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung, kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể được sử dụng trước, đồng thời với (*ví dụ*, trong cùng dược phẩm hoặc trong các dược phẩm riêng rẽ), hoặc tiếp sau việc dùng (các) chất khác.

Việc sử dụng kháng thể để chẩn đoán

Kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này có thể cũng được sử dụng để phát hiện và/hoặc đo Ang-2 trong mẫu, *ví dụ*, cho các mục đích chẩn đoán. Kháng thể kháng Ang-

2, hoặc đoạn của nó, có thể được sử dụng để chẩn đoán tình trạng bệnh hoặc bệnh được đặc trưng bằng sự biểu hiện Ang-2 khác thường (*ví dụ*, biểu hiện quá mức, biểu hiện dưới mức, thiếu sự biểu hiện, v.v.). Các thử nghiệm chẩn đoán ví dụ cho Ang-2 có thể bao gồm, *ví dụ*, cho mẫu, thu được từ bệnh nhân, tiếp xúc với kháng thể kháng Ang-2 theo sáng chế này, trong đó kháng thể kháng Ang-2 được đánh dấu bằng nhãn có thể dò được hoặc phân tử thông báo. Ngoài ra, kháng thể kháng Ang-2 không đánh dấu có thể được sử dụng trong các ứng dụng chẩn đoán kết hợp kháng thể bậc hai mà được đánh dấu có thể dò được. Nhãn có thể dò được hoặc phân tử thông báo có thể là đồng vị phóng xạ, như là ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S, hoặc ^{125}I; gốc huỳnh quang hoặc phát quang hóa học như là fluoresxein isothioxyanat, hoặc rhodamin; hoặc enzym như là kiềm phosphataza, β-galactosidaza, peroxidaza của cây cải ngựa, hoặc luciferaza. Các thử nghiệm ví dụ cụ thể mà có thể được sử dụng để dò hoặc đo Ang-2 trong mẫu bao gồm thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA), thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (radioimmunoassay - RIA), và thử nghiệm phân loại tế bào hoạt động huỳnh quang (fluorescence-activated cell sorting - FACS).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được đưa ra để cung cấp sự mô tả hoàn chỉnh và sự mô tả cách tạo ra và sử dụng các phương pháp và dược phẩm theo sáng chế này cho chuyên gia trong lĩnh vực, và các tác giả của sáng chế không dự định giới hạn phạm vi theo sáng chế. Các cố gắng được tạo ra để đảm bảo chính xác về các con số được sử dụng (ví dụ, lượng, nhiệt độ, v.v.) nhưng một số sai số thử nghiệm và độ lệch nên được tính vào. Trừ khi được chỉ ra khác, các phần là các phần tính theo trọng lượng, trọng lượng phân tử là trọng lượng phân tử trung bình, nhiệt độ là độ C, và áp suất là bằng hoặc gần áp suất khí quyển.

Ví dụ 1. Tạo ra kháng thể người của Ang-2 người

Kháng nguyên Ang-2 người được dùng trực tiếp, với tá dược để kích thích đáp ứng miễn dịch, với VELOCIMMUNE® chuột chứa ADN mã hóa các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ kapa globulin miễn dịch người. Đáp ứng miễn dịch kháng thể được kiểm tra bằng thử nghiệm miễn dịch đặc hiệu Ang-2. Khi đáp ứng miễn dịch mong muốn đạt được, các tế bào lách được thu gom và liên hợp với các tế bào u tủy chuột để bảo tồn khả năng sống của nó và tạo thành các dòng tế bào lai. Các dòng tế bào lai được kiểm tra và chọn lọc để nhận ra các dòng tế bào sản xuất kháng thể đặc hiệu Ang-2. Sử dụng kỹ

thuật này thu được nhiều kháng thể khảm kháng Ang-2 (*nghĩa là*, kháng thể có các miền biến đổi người và các vùng không đổi chuột); kháng thể ví dụ được tạo ra theo cách này được chỉ ra như sau: H1M724, H1M727, H1M728, H2M730, H1M732, H1M737, H2M742, H2M743, H2M744, H1M749, H2M750 và H1M810.

Kháng thể kháng Ang-2 cũng phân lập trực tiếp từ các tế bào B dương tính với kháng nguyên mà không liên hợp với các tế bào u tủy, như được mô tả trong U.S. 2007/0280945A1. Sử dụng phương pháp này, thu được nhiều kháng thể kháng Ang-2 người dài đầy đủ (*nghĩa là*, kháng thể có các miền biến đổi người và các vùng không đổi người); kháng thể ví dụ được tạo ra theo cách này được chỉ ra như sau: H1H685, H1H690, H1H691, H1H693, H1H694, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706 và H1H707.

Các tính chất sinh học của kháng thể ví dụ kháng Ang-2 được tạo ra theo các phương pháp của Ví dụ này được mô tả chi tiết trong các Ví dụ được trình bày bên dưới.

Ví dụ 2. Phân tích việc sử dụng gen biến đổi

Để phân tích cấu trúc của kháng thể được tạo ra, các axit nucleic mã hóa các miền biến đổi kháng thể được nhân dòng vô tính và được sắp xếp trình tự. Từ trình tự axit nucleic và trình tự axit amin dự đoán của kháng thể, cách sử dụng gen được nhận biết cho mỗi vùng biến đổi của chuỗi nặng (HCVR) và miền biến đổi chuỗi nhẹ (LCVR) (Bảng 1).

Bảng 1

Kháng thể	HCVR			LCVR		Sự nhận biết kháng thể
	V_H	D_H	J_H	V_K	J_K	Các SEQ ID NO HCVR/LCVR
H1H685	3-13	3-16	4	3-20	1	2/10
H1H690	3-23	4-4	3	3-11	4	26/34
H1H691	3-9	4-17	6	3-20	4	50/58
H1H693	3-23	4-4	3	1-12	1	74/82
H1H694	3-15	6-6	4	1-5	1	98/106
H1H695	3-33	5-12	6	3-15	5	122/130
H1H696	3-11	4-17	4	1-16	4	146/154
H1H704	3-33	6-6	4	1-16	5	170/178
H1H706	3-33	3-3	3	1-16	1	194/202
H1H707	3-33	3-3	3	3-20	4	218/226
H1M724	3-33	3-3	5	1-17	4	266/274
H1M727	1-18	3-3	6	2-28	2	338/346

H1M728	3-7	6-19	4	1-5	1	290/298
H2M730	3-7	6-13	4	1-5	1	362/370
H1M732	3-15	1-7	4	1-17	3	242/250
H2M742	3-23	5-5	5	2-28	4	386/394
H2M743	3-23	2-8	4	1-12	4	410/418
H2M744	1-18	4-4	5	1-12	4	434/442
H1M749	3-33	5-5	4	3-15	1	314/322
H2M750	3-33	6-6	4	1-16	4	458/466
H1M810	3-23	3-3	3	1-12	1	482/490

Bảng 2 trình bày các cặp trình tự axit amin vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ của kháng thể kháng Ang-2 lựa chọn và các số trình tự nhận biết kháng thể tương ứng của chúng. Các sự chỉ ra N, P và G đề cập đến kháng thể có các chuỗi nặng và nhẹ có các trình tự CDR đồng nhất nhưng có việc cải biến trình tự trong các vùng nằm ngoài các trình tự CDR (*nghĩa là*, trong các vùng khung). Do đó, các biến thể N, P và G của kháng thể cụ thể có các trình tự CDR đồng nhất trong các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ của chúng nhưng có các biến đổi trong các vùng khung.

Bảng 2

Tên	Các SEQ ID NO HCVR/LCVR	Tên	Các SEQ ID NO HCVR/LCVR	Tên	Các SEQ ID NO HCVR/LCVR
H1H685N	2/10	H1H685P	18/20	H1H685G	22/24
H1H690N	26/34	H1H690P	42/44	H1H690G	46/48
H1H691N	50/58	H1H691P	66/68	H1H691G	70/72
H1H693N	74/82	H1H693P	90/92	H1H693G	94/96
H1H694N	98/106	H1H694P	114/116	H1H694G	118/120
H1H695N	122/130	H1H695P	138/140	H1H695G	142/144
H1H696N	146/154	H1H696P	162/164	H1H696G	166/168
H1H704N	170/178	H1H704P	186/188	H1H704G	190/192
H1H706N	194/202	H1H706P	210/212	H1H706G	214/216
H1H707N	218/226	H1H707P	234/236	H1H707G	238/240
H1M724N	266/274	H1M724P	282/284	H1M724G	286/288
H1M727N	338/346	H1M727P	354/356	H1M727G	358/360
H1M728N	290/298	H1M728P	306/308	H1M728G	310/312
H2M730N	362/370	H2M730P	378/380	H2M730G	382/384
H1M732N	242/250	H1M732P	258/260	H1M732G	262/264
H1M737N	506/X*	H1M737P	514/X*	H1M737G	516/X*
H2M742N	386/394	H2M742P	402/404	H2M742G	406/408
H2M743N	410/418	H2M743P	426/428	H2M743G	430/432
H2M744N	434/442	H2M744P	450/452	H2M744G	454/456

H1M749N	314/322	H1M749P	330/332	H1M749G	334/336
H2M750N	458/466	H2M750P	474/476	H2M750G	478/480
H1M810N	482/490	H1M810P	498/500	H1M810G	502/504

* Trình tự axit amin của LCVR của H1M737 không được trình bày.

Các cấu trúc kháng thể chứng được sử dụng trong các Ví dụ sau đây

Nhiều cấu trúc kháng thể chứng (kháng thể kháng Ang-2 và kháng thể peptit kháng Ang-2) được bao gồm trong các thử nghiệm sau đây cho mục đích so sánh. Các cấu trúc kháng thể chứng được chỉ ra như sau: Cấu trúc kháng thể chứng I: kháng thể kháng Ang-2 người có các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ có các trình tự axit amin của các vùng tương ứng của "Ab536(THW)," như được công bố trong US 2006/0018909 (*cũng xem* Oliner et al., 2004, Cancer Cell 6:507-516); Cấu trúc kháng thể chứng II: kháng thể peptit liên kết với Ang-2 người có trình tự axit amin của "2XCon4(C)," như được công bố trong US 7,205,275 (*cũng xem* Oliner et al., 2004, Cancer Tế bào 6:507-516); Cấu trúc kháng thể chứng III: kháng thể peptit liên kết với Ang-2 người có trình tự axit amin của "L1-7," như được công bố trong US 7,138,370; Cấu trúc kháng thể chứng IV: kháng thể kháng Ang-2 người có các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ có các trình tự axit amin của các vùng tương ứng của "3.19.3" như được công bố trong US 2006/0246071; và Cấu trúc kháng thể chứng V: kháng thể kháng Ang-2 người có các vùng biến đổi của chuỗi nặng và nhẹ có các trình tự axit amin của các vùng tương ứng của "MEDI1/5" như được công bố trong WO 2009/097325. (Không phải tất cả các cấu trúc kháng thể được sử dụng trong mỗi Ví dụ). Trong các bảng sau đây, các ký hiệu "Ab" và "Pb" được bao gồm để nhận biết kháng thể và cấu trúc kháng thể peptit chứng, tương ứng (*nghĩa là*, Cấu trúc kháng thể chứng 1 = Ab; Cấu trúc kháng thể chứng II = Pb; Cấu trúc kháng thể chứng III = Pb; Cấu trúc kháng thể chứng IV = Ab; và Cấu trúc kháng thể chứng V = Ab).

Ví dụ 3. Xác định ái lực liên kết kháng nguyên

Các hằng số phân ly cân bằng (các giá trị K_D) của liên kết của kháng thể Ang-2 tinh khiết được lựa chọn với vùng giống fibrinogen đối xứng hai bên của Ang-2 (Ang-2FD) người (SEQ ID NO: 519), chuột (*Mus musculus*; SEQ ID NO: 520) và khỉ (*Macca fascicularis;* SEQ ID NO: 521) liên hợp với IgG1 người (SEQ ID NO:528) được xác định bằng các động học bề mặt sử dụng thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt cảm biến sinh học thời gian thực. Kháng thể bị bắt giữ trên bề mặt kháng thể đa dòng IgG kháng chuột dê, bề mặt kháng thể đa dòng □ kháng người dê (Southern Biotech,

Birmingham, AL) hoặc bề mặt kháng thể đa dòng IgG kháng người dê (Jackson Immuno Research Lab, West Grove, PA) được tạo qua hướng ghép đôi amin với chip cảm biến BIACORE™ CM5 để tạo thành bề mặt kháng thể bị bắt giữ. Các nồng độ protein thay đổi (nằm trong khoảng từ 50nM đến 6,25nM) được tiêm với tốc độ 100µl/phút trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ trong 90 giây. Liên kết và sự phân ly kháng nguyên-kháng thể được kiểm tra theo thời gian thực ở nhiệt độ trong phòng. Phân tích động lực học được thực hiện để tính K_D và nửa đời sống của sự phân ly phức kháng nguyên/kháng thể. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 3 bên dưới.

Bảng 3

Kháng thể	Ang-2FD người Đối xứng hai bên		Ang-2FD chuột đối xứng hai bên		Ang-2FD khỉ đối xứng hai bên	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)
H1M724N	179	42,7	694	16	730	25,7
H1M728N	137	58,4	5650	9,9	1580	69,5
H2M730N	210	47	-	-	842	36,6
H1M732N	484	35,5	1700	21,4	7330	24,1
H1M737N	251	34,5	1740	6,3	3810	16
H2M742N	295	38	610	30,8	6170	28,5
H2M743N	154	167	882	195,2	234	169,2
H2M744N	98,9	109,1	143	223,1	500	281,7
H2M749N	165	42,9	529	25,5	1500	40,9
H2M750N	362	32,2	-	-	1470	23

Thử nghiệm ở trên được lặp lại sử dụng kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết được lựa chọn được nhân dòng vô tính trên IgG1 người. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 4 bên dưới.

Bảng 4

Kháng thể	Ang-2FD người đối xứng hai bên		Ang-2FD chuột đối xứng hai bên		Ang-2FD khỉ đối xứng hai bên	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)
H1H685P	71,4	229,4	148	128,7	99,4	177,1
H1H690P	79	126,1	91,3	105,2	55,6	195,2
H1H691P	220	38,5	220	43,8	290	41
H1H693P	500	37,1	446	63,7	1170	17,6
H1H694P	126	265,6	237	166,5	356	85,6
H1H695P	245	147	347	124,2	440	84,1
H1H696P	289	38,8	402	37,6	354	36,6

H1H704P	331	86,1	484	61,9	818	33,5
H1H706P	201	50,4	357	47	164	53,3
H1H707P	262	26,6	328	34,4	283	22,3
H1H724N	115	107	185	84	239	173
H1H728N	162	81	5760	20	2000	77
H1H730N	234	62	97,1	90	3400	87
H1H732N	386	57	529	51	439	118
H1H742N	186	65	276	58	683	93
H1H743N	88,2	254	124	233	96,5	780
H1H744N	114	127	158	115	346	164
H1H749N	118	109	177	96	407	143
H1H750N	164	127	218	121	199	244
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	339	34,8	339	47,1	537	27,1

Các thử nghiệm liên kết khác được thực hiện sử dụng kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn ở hai nhiệt độ khác nhau để đánh giá thêm ái lực loài chéo. Mỗi kháng thể hoặc cấu trúc kháng thể chứng được lựa chọn bị bắt giữ ở tốc độ chảy 40 µL/phút trong 1 phút trên bề mặt kháng thể đa dòng kapa kháng người dê được tạo ra qua hướng ghép đôi hóa học với chip BIACORE™ để tạo thành bề mặt kháng thể bị bắt giữ. Ang-2FD-Fc người, khỉ và chuột ở nồng độ 25 nM hoặc 0,78 nM được tiêm trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ với tốc độ chảy 60 µL/phút trong 3 phút, và sự phân ly kháng nguyên-kháng thể được kiểm tả theo thời gian thực trong 20 phút ở 25°C hoặc 37°C.

Các kết quả được tổng kết trong các Bảng 5 (liên kết ở 25°C) và 6 (liên kết ở 37°C) bên dưới.

Bảng 5

Liên kết ở 25°C

Kháng thể	Ang-2FD-mFc người đối xứng hai bên		Ang-2FD-hFc chuột đối xứng hai bên		Ang-2FD-hFc khỉ đối xứng hai bên	
	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)
H1H685P	1,17E-11	227	6,51E-11	208	2,20E-11	275
H1H744N	1,16E-10	23	3,85E-10	33	2,44E-10	24
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	1,07E-09	15	1,07E-09	15	1,03E-09	4
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	1,27E-11	269	4,02E-11	289	1,55E-11	342

Bảng 6

Liên kết ở 37°C

Kháng thể	Ang-2FD-mFc người đối xứng hai bên		Ang-2FD-hFc chuột đối xứng hai bên		Ang-2FD-hFc khỉ Đối xứng hai bên	
	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (Phân tử gam)	$T_{1/2}$ (phút)
H1H685P	2,70E-11	60	9,39E-11	64	7,21E-11	65
H1H744N	1,05E-10	18	2,15E-10	26	3,20E-10	11
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	---	---	3,90E-10	12	---	---
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	9,91E-12	184	5,40E-11	119	4,74E-11	107

Trong một thử nghiệm khác, các giá trị K_D của kháng thể tinh khiết được lựa chọn mà liên kết với cấu trúc bốn phần "Ang-2-hình cung" người ("hBA2") được xác định (sử dụng các phương pháp được mô tả ở trên). hBA2 gồm có hai dime, mỗi dimer chứa hai vùng giống fibronectin Ang-2 liên kết với một vùng khác bằng vùng Fc người. Trình tự axit amin của các dime thành phần của hBA2 được trình bày bằng SEQ ID NO:522. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 7 bên dưới.

Bảng 7

Kháng thể	hBA2	
	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)
H1H685P	11,9	587,2
H1H690P	17,9	299,3
H1H691P	106	50,6
H1H693P	299	28,7
H1H694P	68,4	111,3
H1H695P	40,1	254,3
H1H696P	111	51,5
H1H704P	93,9	117,7
H1H706P	79,1	63,9
H1H707P	75,2	51,4
H1H724N	23,3	323
H1H728N	41,8	185

H1H730N	55,9	152
H1H732N	132	73
H1H742N	72,1	87
H1H743N	9,71	1118
H1H744N	17,2	442
H1H749N	32,5	235
H1H750N	36,9	284
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	83	57,5

Theo một thử nghiệm khác, các giá trị K_D của kháng thể tinh khiết được lựa chọn mà liên kết với Ang-2 người kiểu ban đầu (hAng-2-WT; SEQ ID NO: 518) và vùng giống fibrinogen của Ang2 người (hAng-2FD) được xác định (như được mô tả ở trên). Các kết quả được tổng kết trong Bảng 8 bên dưới.

Bảng 8

Kháng thể	hAng-2FD monome		hAng-2-WT	
	K_D (nM)	$T_{1/2}$ (phút)	K_D (pM)	$T_{1/2}$ (phút)
H1M724N	1,75	17,4	33,1	568
H1M728N	1,17	33,9	33,8	725
H2M730N	2,06	24,4	49,2	519
H1M732N	6,13	18,7	131	333
H1M737N	2,82	13,1	59,3	282
H2M742N	4,81	18,0	67,9	437
H2M743N	0,399	156,7	14,3	2366
H2M744N	0,475	89,3	28,9	846
H2M749N	1,38	27,9	49	479
H2M750N	4,42	21,5	40,8	991
H1H685P	0,578	55	47,6	1000
H1H691P	11	0,57	19,1	684,6
H1H690P	0,594	25,16	12,4	1568
H1H693P	44,8	0,61	425	100
H1H694P	7,89	9,85	158	209,7
H1H695P	1,12	50,59	31,1	1770,7
H1H696P	38,4	0,20	40,3	642,7
H1H704P	0,39	3,31	36,2	747,6
H1H706P	11	1,02	27,4	661,9
H1H707P	145	-	77,1	217,4

H1H724N	2,4	13,34	22,6	895
H1H728N	1,18	5,86	43	566
H1H730N	2,84	3,44	47,5	534
H1H732N	264	0,22	202	264
H1H742N	486	2,29	44,9	666
H1H743N	2,35	33,03	9,48	3927
H1H744N	1,02	42,14	30,8	837
H1H749N	1,13	33,48	12,5	1833
H1H750N	0,787	30,20	9,5	4442
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	44,5	0,03	47,6	512
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	90	-	44,7	334,8

Các thử nghiệm bổ sung được thực hiện để đo các đặc tính liên kết của kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn với hAng-2FD monome ở 25°C và 37°C. Mỗi kháng thể hoặc cấu trúc kháng thể chứng được lựa chọn bị bắt giữ với tốc độ chảy 40 µL/phút trong 1 phút trên bề mặt kháng thể đa dòng IgG kháng người dê được tạo ra qua hướng ghép đôi hóa học với chip BIACORE™ để tạo thành bề mặt kháng thể bị bắt giữ. Ang-2FD người ở nồng độ 500 nM hoặc 7,8 nM được tiêm trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ ở tốc độ chảy 60 µL/phút trong 3 phút, và sự phân ly kháng nguyên-kháng thể được kiểm tra theo thời gian thực trong 20 phút ở 25°C hoặc 37°C.

Các kết quả được tổng kết trong các Bảng 9 (25°C) và 10 (37°C) bên dưới. N/D = không xác định được.

Bảng 9

Liên kết với hAng-2FD monome ở 25°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½
H1H685P	2,44E+05	7,96E-05	3,36E-10	145 phút
H1H744N	2,92E+05	1,24E-04	4,24E-10	93 phút
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	4,00E+05	5,10E-02	1,28E-07	14 giây
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	*trạng thái không đổi*	*trạng thái không đổi*	9,00E-08	*trạng thái không đổi*
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	5,40E+05	6,30E-02	1,17E-07	11 giây
Cấu trúc kháng	2,84E+05	3,56E-02	1,25E-07	19 giây

thể chứng IV (Ab)				

Bảng 10

Liên kết với hAng-2FD monome ở 37°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½
H1H685P	4,06E+05	1,39E-04	3,42E-10	83 phút
H1H744N	3,86E+05	5,48E-04	1,42E-09	21 phút
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	*trạng thái không đổi*	*trạng thái không đổi*	1,51E-07	*trạng thái không đổi*
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	N/D	N/D	N/D	N/D
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	*trạng thái không đổi*	*trạng thái không đổi*	2,94E-07	*trạng thái không đổi*
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	*trạng thái không đổi*	*trạng thái không đổi*	9,40E-08	*trạng thái không đổi*

Như được nêu trong Ví dụ này, nhiều kháng thể kháng Ang-2 được tạo ra theo các phương pháp theo Ví dụ 1 liên kết với các cấu trúc Ang-2 với ái lực tương đương hoặc cao hơn so với các cấu trúc kháng thể chứng. Ví dụ, kháng thể H1H685, H1H690, H1H724 và H1H744 liên kết với Ang-2-FD người đối xứng hai bên với các giá trị K_D là 71,4, 79, 115, và 114 pM, tương ứng, trong khi cấu trúc kháng thể chứng I liên kết với Ang-2-FD người đối xứng hai bên với K_D 339 pM (*xem* Bảng 4). Tương tự, kháng thể H1H685, H1H690, H1H724 và H1H744 liên kết với BA2 người (cấu trúc vùng giống fibrinogen Ang-2 bốn phần) với các giá trị K_D là 11,9, 17,9, 23,3 và 17,2 pM, tương ứng, trong khi cấu trúc kháng thể chứng I liên kết với hBA2 với K_D 83 pM (*xem* Bảng 7). Do đó, so với các cấu trúc kháng thể chứng, thì nhiều kháng thể theo sáng chế này biểu hiện sự liên kết với Ang-2 tăng. Kháng thể H1H685P đã cho thấy đặc tính liên kết cụ thể mạnh với Ang-2 so với các cấu trúc kháng thể chứng.

Ví dụ 4. Liên kết ưu tiên với Ang-2 so với Ang-1

Các thử nghiệm liên kết (các thử nghiệm cộng hưởng plasmon) được thực hiện để xác định liệu kháng thể được lựa chọn liên kết với cả Ang-2 và Ang-1 hoặc nếu chúng chỉ liên kết ưu tiên với Ang-2. Mỗi kháng thể được lựa chọn hoặc cấu trúc kháng thể chứng bị bắt giữ ở tốc độ chảy 40 µL/phút trong 1 phút trên bề mặt kháng thể đa dòng

IgG kháng người dê được tạo ra qua hướng ghép đôi hóa học với chip BIACORE™ để tạo bề mặt kháng thể bị bắt giữ. Ang-1 hoặc Ang-2 người kiểu ban đầu với chiều dài đầy đủ ở nồng độ 25 nM hoặc 0,78 nM được tiêm trên bề mặt kháng thể bị bắt giữ với tốc độ chảy 60 µL/phút trong 3 phút, và sự phân ly kháng nguyên-kháng thể được kiểm tra theo thời gian thực trong 20 phút ở 25°C hoặc 37°C.

Các kết quả của các thử nghiệm này được tổng kết trong các Bảng từ 11 - 14 bên dưới. N/D = không xác định được. "không liên kết" nghĩa là liên kết không thể dò được được quan sát trong các điều kiện thử nghiệm cụ thể được sử dụng trong các thử nghiệm này.

Bảng 11a

Liên kết với hAng-2-WT ở 25°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	6,59E+05	1,60E-05	2,42E-11	722
H1H744N	7,65E+05	2,57E-05	3,35E-11	450
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	4,74E+05	2,26E-05	4,76E-11	512
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	7,73E+05	3,45E-05	4,47E-11	335
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	3,29E+05	1,98E-05	6,01E-11	584
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	3,80E+06	2,74E-04	7,22E-11	42

Bảng 11b

Liên kết với hAng-2-WT ở 25°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	1,15E+05	8,50E-06	7,39E-11	1359
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	8,30E+04	5,41E-05	6,52E-10	213
Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	1,12E+05	2,66E-05	2,73E-10	434

Bảng 12a

Liên kết với hAng-1-WT ở 25°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết

H1H744N	4,10E+05	3,81E-05	9,30E-11	303
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	4,55E+05	2,49E-05	5,47E-11	464
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	4,53E+05	3,54E-05	7,82E-11	326
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	6,60E+05	1,11E-04	1,68E-10	105

Bảng 12b

Liên kết với hAng-1-WT ở 25°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	3,04E+05	2,51E-05	8,26E-11	460
Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	2,75E+05	6,68E-05	2,43E-10	173

Bảng 13a

Liên kết với hAng-2-WT ở 37°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	8,54E+05	3,76E-05	4,40E-11	707
H1H744N	7,01E+05	2,43E-04	3,47E-10	48

Bảng 13b

Liên kết với hAng-2-WT ở 37°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	1,36E+05	2,16E-05	1,59E-10	535
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	3,79E+04	1,17E-04	3,09E-09	99
Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	9,42E+04	7,92E-05	8,41E-10	146

Bảng 14a

Liên kết với hAng-1-WT ở 37°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết
H1H744N	1,47E+06	5,20E-05	3,12E-11	222

Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết

Bảng 14b

Liên kết với hAng-1-WT ở 37°C				
	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Phân tử gam)	T½ (phút)
H1H685P	không liên kết	không liên kết	không liên kết	không liên kết
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	2,81E+05	4,35E-05	1,55E-10	266
Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	4,42E+05	5,47E-05	1,24E-10	211

Các kết quả này cho thấy rằng H1H685P là kháng thể duy nhất trong số các kháng thể được thử nghiệm trong thử nghiệm này trong đó nó liên kết ái lực cao với Ang-2 nhưng không liên kết với Ang-1. Cấu trúc khác duy nhất mà biểu hiện liên kết với Ang-2 nhưng không liên kết với Ang-1 là cấu trúc kháng thể chứng III. Tuy nhiên, điều được nhấn mạnh là cấu trúc kháng thể chứng III đó là kháng thể peptit và tất cả các kháng thể khác được thử nghiệm trong thử nghiệm này liên kết với cả Ang-2 và Ang-1. Tính chọn lọc liên kết với Ang-2 có thể mang lại các lợi ích điều trị trên H1H685P mà không có được khi kháng thể liên kết với cả Ang-2 và Ang-1.

Ví dụ 5. Sự ức chế liên kết của Ang-2 với Tie-2 người

Tie-2 là thụ thể tự nhiên của Ang-2. Kháng thể kháng Ang-2 được thử nghiệm về khả năng phòng ngừa liên kết của Ang-2 với Tie-2 người (hTie-2). hTie-2-mFc (cấu trúc thể khảm gồm có Tie-2 người được liên hợp với IgG chuột; SEQ ID NO:525) được bao trên các đĩa 96 lỗ ở nồng độ 2µg/ml và được ủ qua đêm sau đó được rửa bốn lần trong dung dịch đệm rửa (PBS với Tween-20 0,05%). Sau đó, đĩa được ngăn chặn bằng PBS (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) chứa BSA 0,5% (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Trong một đĩa tách riêng, kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết, ở nồng độ bắt đầu 50nM, được pha loãng hàng loạt bằng một tác nhân trong số ba tác nhân ngang qua đĩa. Protein Ang-2FD người, chuột hoặc khỉ liên hợp với IgG người (Ang-2FD-hFc) được thêm vào các nồng độ cuối cùng là 2nM, 8nM, hoặc 2nM tương ứng và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp kháng thể/Ang-2FD-Fc sau đó được thêm vào đĩa chứa hTie-2-mFc và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Việc phát hiện Ang-2FD-hFc liên kết với protein hTie-2-mFc được xác định bằng Horse-Radish Peroxidaza (HRP) liên hợp với kháng thể IgG người (Jackson Immuno Research Lab,

West Grove, PA) và được phát hiện bằng đáp ứng đo màu chuẩn sử dụng cơ chất tetrametylbenzidin (TMB) (BD Biosciences, San Jose, CA). Sự hấp thụ được đọc ở OD_{450} trong 0,1 giây. Phần trăm phòng ngừa Ang-2FD-hFc liên kết với hTie-2-mFc bởi 16,67nM kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn được nêu trong Bảng 15.

Bảng 15

Kháng thể	Phần trăm phòng ngừa liên kết của Ang-2FD với Tie-2		
	Ang-2FD-hFc người	Ang-2FD-hFc chuột	Ang-2FD-hFc khỉ
H1M724N	99,5	96,6	95,2
H1M728N	98,5	83,9	97,1
H2M730N	98,9	55,0	97,3
H1M732N	97,7	90,9	95,8
H1M737N	99,1	95,4	90,5
H2M742N	99,6	98,6	94,1
H2M743N	99,6	98,4	95,1
H2M744N	99,5	98,4	95,5
H2M749N	99,5	97,3	97,4
H2M750N	99,4	53,7	97,4
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	94,5	90,2	96,9

Trong một thử nghiệm tương tự, kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết được lựa chọn được nhân dòng vô tính trên IgG1 người được thử nghiệm về khả năng phòng ngừa Ang-2FD liên kết với hTie-2 (như được mô tả ở trên). Phần trăm phòng ngừa liên kết của Ang-2FD-hFc với hTie-2-mFc bởi 16,67nM kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn được nêu trong Bảng 16. NT: không được thử nghiệm.

Bảng 16

Kháng thể	Phần trăm phòng ngừa liên kết của Ang-2FD với Tie-2		
	Ang-2FD-hFc người	Ang-2FD-hFc chuột	Ang-2FD-hFc khỉ
H1H685P	93,8	97,1	62,2
H1H690P	97,2	98,0	99,6
H1H691P	97,4	96,7	99,8
H1H693P	73,9	63,6	NT
H1H694P	79,8	36,0	NT
H1H695P	98,4	97,6	NT

H1H696P	98,2	94,9	99,2
H1H704P	97,0	41,8	NT
H1H706P	97,1	95,9	99,8
H1H707P	95,1	93,8	NT
H1H724N	96,6	97,1	96,6
H1H744N	97,9	97,6	96,2
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	97,3	82,2	98,5

Trong một thử nghiệm khác, kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết được lựa chọn được thử nghiệm về khả năng phòng ngừa liên kết của 20pM hBA2 được biotinyl hóa với hTie-2 (như được mô tả ở trên). Với thử nghiệm này, Tie-2 người liên hợp với đuôi histidin (hTie-2-His; SEQ ID NO:526) được sử dụng trong kiểu tương tự với hTie-2-mFc được mô tả ở trên. Các nồng độ kháng thể từ 5nM được pha loãng đi ba lần hàng loạt. Giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế) được tạo ra bằng việc tính lượng kháng thể yêu cầu để phòng ngừa 50% tín hiệu của liên kết của biotin-hBA2 với Tie-2. Giá trị IC_{50} trung bình của mỗi kháng thể được tính dựa vào hai thử nghiệm riêng biệt. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 17. NB: không quan sát thấy sự phòng ngừa ở nồng độ 5nM.

Bảng 17

Kháng thể	Biotin - hBA2
	IC_{50} trung bình (pM)
H1M724N	9.72
H1M728N	14,05
H2M730N	14,60
H1M732N	82,17
H1M737N	13,01
H2M742N	9,65
H2M743N	11,01
H2M744N	11,43
H2M749N	6,43
H2M750N	8,83
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	30,23
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	7,75
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	16,49

Trong một thử nghiệm tương tự, kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết được lựa chọn được nhân dòng vô tính trên IgG1 người được thử nghiệm về khả năng phòng ngừa liên kết của hBA2 biotinyl hóa với hTie-2 (như được mô tả ở trên). Các kết quả được nêu trong Bảng 18. NB: không quan sát thấy sự phòng ngừa ở nồng độ 5nM.

Bảng 18

Kháng thể	Biotin - hBA2
	IC_{50} (pM)
H1H685P	20
H1H690P	17
H1H691P	13
H1H693P	NB
H1H694P	NB
H1H695P	59
H1H696P	22
H1H704P	56
H1H706P	8
H1H707P	22
H1H724N	4
H1H744N	25

Ví dụ này minh họa rằng nhiều kháng thể trong số các kháng thể kháng Ang-2 được tạo ra theo các phương pháp theo Ví dụ 1 đã phòng ngừa sự tương tác giữa vùng giống fibrinogen Ang-2 và thụ thể của nó (TIE-2) với mức độ tương đương hoặc lớn hơn so với cấu trúc kháng thể chứng. Ví dụ, kháng thể H1H690, H1H691, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706, H1H707, H1H724 và H1H744 đều phòng ngừa lớn hơn 95% tương tác của cấu trúc Ang-2FD người, chuột và khỉ với thụ thể TIE-2, tương tự với các kết quả được quan sát với các cấu trúc kháng thể chứng (*xem* Bảng 16).

Ví dụ 6: Sự ức chế liên kết của Ang-2 và Ang-1 dài đầy đủ với Tie-2 người

Tie-2 là thụ thể của Ang-1 cũng như Ang-2. Do đó, trong Ví dụ này, khả năng kháng thể kháng Ang-2 xác định phòng ngừa liên kết của Ang-2 hoặc Ang-1 với Tie-2 người được đo và so sánh.

Các thử nghiệm ELISA được nêu trong Ví dụ này được thực hiện theo cách tương tự với các thử nghiệm của Ví dụ 5. Tóm tắt, hTie-2-mFc (cấu trúc thể khảm gồm có Tie-2 người liên hợp với IgG chuột; SEQ ID NO:525) được bao trên các đĩa 96 lỗ ở nồng độ

2µg/ml và được ủ qua đêm sau đó được rửa bốn lần trong dung dịch đệm rửa (PBS với Tween-20 0,05%). Sau đó, đĩa được ngăn chặn bằng PBS (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) chứa BSA 0,5% (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO) trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Trong một đĩa riêng biệt, kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết và cấu trúc kháng thể chứng, ở nồng độ ban đầu 300nM, được pha loãng hàng loạt bằng một tác nhân trong số ba tác nhân ngang qua đĩa. Protein Ang-2 hoặc Ang-1 người dài đầy đủ liên hợp với đuôi histidin với nồng độ gấp 6 lần (R&D Systems, Minneapolis, MN) được thêm vào nồng độ cuối cùng 0,6nM và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp kháng thể/kháng nguyên được thêm vào đĩa chứa hTie-2-mFc và được ủ trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Việc phát hiện Ang-2-His hoặc Ang-1-His liên kết với protein hTie-2-mFc được xác định bằng Horse-Radish Peroxidaza (HRP) liên hợp với kháng thể Pen-His (Qiagen, Valencia, CA) và được phát hiện bằng đáp ứng đo màu chuẩn sử dụng cơ chất tetrametylbenzidin (TMB) (BD Biosciences, San Jose, CA). Độ hấp phụ được đọc ở OD_{450} trong 0,1 giây. Giá trị IC_{50} (nồng độ ức chế) được tạo ra bằng việc tính lượng kháng thể yêu cầu để ngăn chặn 50% tín hiệu từ liên kết của Ang-2 hoặc Ang-1 người với Tie-2. Các kết quả, được biểu diễn bởi các thuật ngữ IC_{50} được nêu trong Bảng 19, các cột (1) và (2). Mức độ kháng thể hoặc cấu trúc kháng thể chứng ngăn chặn sự tương tác hAng-2/Tie-2 có liên quan đến tương tác hAng-1/Tie-2 được phản ánh qua giá trị IC_{50} khác nhau nhiều lần được nêu trong cột (3); đó là, con số cao hơn trong cột (3) chỉ ra khả năng ngăn chặn tương tác hAng-2/Tie-2 cao hơn tương tác hAng-1/Tie-2.

Bảng 19

Kháng thể	() IC_{50} 1 (M) ngăn chặn tương tác của hAng-2 WT với Tie-2	(2) IC_{50} (M) ngăn chặn tương tác của hAng-1 WT với Tie-2	(3) Sự khác nhau nhiều lần trong IC_{50} ngăn chặn tương tác của hAng-1 so với IC_{50}* ngăn chặn tương tác của h-Ang-2
H1H685P	1,294E-10	> 3,000E-07	> 2318
H1H744N	7,871E-11	1,872E-07	2378
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	9,372E-11	6,171E-08	658
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	3,096E-11	5,509E-11	1,8
Cấu trúc kháng thể chứng III	1,626E-10	> 1,000E-06	> 6150

(Pb)			
Cấu trúc kháng thể chứng IV (Ab)	1,476E-10	4,252E-09	28,8

* Được tính bằng IC_{50} ngăn chặn tương tác của hAng-1 (cột 2) cho IC_{50} ngăn chặn tương tác của hAng-2 (cột 1).

Trong một cố gắng để đánh giá thêm về khả năng của kháng thể kháng hAng-2 được lựa chọn ngăn chặn liên kết của Ang-1 với Tie-2, thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt cảm biến sinh học được thực hiện. Trong thử nghiệm này, cấu trúc vùng ngoại bào dài đầy đủ Tie-2 người (hTie-2-mFc-ecto) được ghép đôi amin trên chip BIACORE™ để tạo ra bề mặt được bao thụ thể. Kháng thể kháng hAng-2 được lựa chọn và các cấu trúc kháng thể chứng, ở 1 µM (dư gấp 100 lần so với kháng nguyên), được trộn trước với 10 nM hAng-1-WT, sau đó được ủ trong 60 phút ở 25°C để cho liên kết kháng thể-kháng nguyên đạt tới cân bằng để tạo thành các dung dịch cân bằng. Các dung dịch cân bằng được tiêm trên các bề mặt thụ thể với tốc độ 5 µL/phút trong 5 phút ở 25°C. Các thay đổi trên các đơn vị cộng hưởng (Resonance units - RU) do liên kết của hAng-1-WT với hTie-2-mFc được xác định. Cấu trúc kháng thể peptit không thích hợp mà không liên kết với hAng-1 được bao gồm trong thử nghiệm này để thiết lập đường cơ sở ngăn chặn 0%, và cấu trúc Tie-2-mFc người được sử dụng như cấu trúc kháng thể chứng dương tính cho việc ngăn chặn. Lượng Ang-1 liên kết với Tie-2 sau khi ủ trước kháng thể, được biểu diễn bằng phần trăm lượng Ang-1 liên kết với Tie-2 sau khi ủ trước cấu trúc kháng thể chứng âm tính, được nêu trong Bảng 20. (Lượng Ang-1 liên kết với Tie-2 lớn hơn biểu thị mức ngăn chặn kháng thể thấp hơn).

Bảng 20

Kháng thể	RU (trung bình)	Phần trăm liên kết cấu trúc kháng thể chứng âm tính
Cấu trúc kháng thể chứng âm tính (kháng thể peptit không thích hợp)	169	100
hTie-2-mFc	71	42
H1H685P	137	81
H1H744N	57	34
H1H691P	117	69
H1H706P	140	83

H1H724N	57	34
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	48	28
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	48	28
Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	160	95

Thử nghiệm đã nói ở trên được lặp lại sử dụng các lượng chất ngăn chặn Ang-2 và các cấu trúc kháng thể chứng khác nhau. Cụ thể là, cấu trúc vùng ngoại bào dài đầy đủ Tie-2 người (hTie-2-mFc-ecto) được ghép đôi amin trên chip BIACORE™ để tạo ra bề mặt được bao thụ thể. Kháng thể kháng hAng-2 được lựa chọn và các cấu trúc kháng thể chứng (50 hoặc 150 nM) được trộn với hAng-2-WT (25 nM) sau đó được ủ trong 60 phút ở 25°C để cho liên kết kháng thể-kháng nguyên đạt được cân bằng. Các dung dịch cân bằng được tiêm trên các bề mặt thụ thể ở 10 µL/phút trong 5 phút ở 25°C. Để đánh giá khả năng kháng thể kháng hAng-2 được lựa chọn ngăn chặn Ang-1-WT liên kết với hTie-2, một quy trình tương tự tiếp theo loại trừ kháng thể được thử nghiệm ở ba nồng độ (50, 100 hoặc 1000 nM) và được ủ với 10 nM hAng-1-WT. Các thay đổi của các đơn vị cộng hưởng (RU) do liên kết của Ang-2-WT hoặc hAng-1-WT với hTie-2-mFc được xác định. Kháng thể không thích hợp mà không liên kết với angiopoietin được bao gồm trong các thử nghiệm để thiết lập đường cơ sở ngăn chặn 0%, và cấu trúc Tie-2 -mFc người được sử dụng như cấu trúc kháng thể chứng dương tính cho sự ngăn chặn. Các kết quả được tổng kết trong các Bảng 21 (hAng-1 được gắn vào bề mặt hTie-2) và 22 (hAng-2 được gắn vào bề mặt hTie-2).

Bảng 21 (hAng-1 WT)

	Lượng kháng thể hoặc cấu trúc kháng thể chứng					
	50 nM		100 nM		1000 nM	
Kháng thể	RU liên kết đặc hiệu	Phần trăm liên kết chứng âm tính	RU liên kết đặc hiệu	Phần trăm liên kết chứng âm tính	RU liên kết đặc hiệu	Phần trăm liên kết chứng âm tính
Cấu trúc kháng thể chứng âm tính (kháng thể không thích hợp)	316	100	307	100	276	100
hTie-2-mFc	70	22	39	13	-47	0
H1H685P	299	95	291	95	289	105
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	8	2,5	4	1,3	-1	0

Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	150	48	114	37	29	11

Bảng 22 (hAng-2 WT)

	Lượng kháng thể hoặc cấu trúc kháng thể chứng			
	50 nM		150 nM	
Kháng thể	RU liên kết đặc hiệu	Phần trăm liên kết chứng âm tính	RU liên kết đặc hiệu	Phần trăm liên kết chứng âm tính
Cấu trúc kháng thể chứng âm tính (kháng thể không thích hợp)	281	100	278	100
hTie-2-mFc	97	35	82	30
H1H685P	12	4,3	12	4,3
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	10	3,6	10	3,6
Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)	12	4,3	12	4,3

Các kết quả thu được từ các thử nghiệm này phù hợp với các kết quả trước đây mà đã cho thấy rằng H1H685P liên kết ưu tiên với Ang-2 so với Ang-1 (xem Ví dụ 4). Cụ thể là, các kết quả từ Ví dụ này cho thấy rằng nhiều kháng thể kháng Ang-2 (*ví dụ*, H1H685P và H1H706P) không ngăn chặn đáng kể liên kết của Ang-1 người với Tie-2 người, dù là, trong các thử nghiệm khác, đã biểu thị rằng các kháng thể này ngăn chặn mạnh tương tác giữa Ang-2 và Tie-2 (xem Ví dụ 5, Bảng 16). Hơn nữa, trong các thử nghiệm này không có cấu trúc kháng thể trong số các cấu trúc kháng thể chứng, ngoại trừ kháng thể peptit cấu trúc kháng thể chứng III, biểu thị mức độ liên kết/ngăn chặn ưu tiên Ang-2 giống như Ang-1 như là kháng thể kháng Ang-2 ví dụ theo sáng chế này, như là H1H685P.

Ví dụ 7. Sự ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-2 bằng kháng thể kháng Ang-2

Các tác giả theo sáng chế đã chứng minh rằng việc biểu hiện Ang-2 có thể được gây ra trên các tế bào màng trong tĩnh mạch rốn người (human umbilical vein endothelial các tế bào - HUVECs) bằng tác nhân sao chép FOXO1 (Daly et al. 2006 PNAS 103:15491). Ngoài ra, các tác giả của sáng chế đã cho thấy rằng việc nhiễm các HUVEC bằng adenovirut mã hóa FOXO1 dẫn đến sự biểu hiện và bài tiết Ang-2, tiếp theo bằng sự hoạt hóa sự phosphoryl hóa Tie-2 (Daly et al. 2006 PNAS 103:15491).

Kháng thể kháng Ang-2 được thử nghiệm về khả năng ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2. Tóm tắt, $7x10^5$ HUVEC (Vec Technologies, Rensselaer, NY) được đặt vào các đĩa

nuôi cấy tế bào 6cm trong 3,5ml môi trường đầy đủ MCDB131 (Vec Technologies, Rensselaer, NY). Ngày tiếp theo, các tế bào được rửa với Opti-MEM (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA) và được nuôi dưỡng bằng 2ml Opti-MEM. Các adenovirut tái tổ hợp mã hóa protein huỳnh quang xanh (GFP; cấu trúc kháng thể chứng) hoặc FOXO1 người (Daly et al. 2004 Genes Dev. 18:1060) được thêm vào các tế bào ở nồng độ 10 pfu/tế bào và được ủ trong bốn giờ. Sau đó các tế bào được rửa với MCDB131 và được nuôi dưỡng bằng 2ml MCDB131 chứa kháng thể kháng Ang-2 ở nồng độ 0,5µg/ml. Sau khi nhiễm 12 giờ, các tế bào được dung giải và phải kết tủa miễn dịch với Tie-2 như được mô tả bởi Daly et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103*:15491-15496 (2006). Globulin miễn dịch được thu thập trên các hạt protein A/G (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA) trong một giờ. Các hạt được rửa bằng dung dịch đệm phân giải lạnh và được tạo lại hỗn dịch trong dung dịch đệm mẫu SDS mẫu để phân tích bằng phương pháp tạo vết western blot với các kháng thể đặc hiệu phosphotyrosin (Millipore, Billerica, MA) hoặc Tie-2. Các tín hiệu được phát hiện sử dụng HRP-liên hợp kháng thể cấp hai và thuốc thử ECL (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Các phim tia X được quét và các tín hiệu phospho-Tie-2 và Tie-2 được định lượng sử dụng phần mềm ImageJ. Các tỷ số phospho-Tie-2/Tie-2 được sử dụng để xác định % ức chế của mỗi kháng thể kháng Ang-2 (nghĩa là phần trăm ức chế = sự giảm phospho-Tie-2/Tie-2 khi so sánh với cấu trúc kháng thể chứng). Ví dụ, sự giảm sự phosphoryl hóa Tie-2 đến mức quan sát được trong mẫu cấu trúc kháng thể chứng được coi như là ức chế 100%. Sự ức chế tương đối (+, ++, +++) của mỗi kháng thể kháng Ang-2 được thử nghiệm theo phần trăm ức chế được quan sát (25-50%, 50-75%, 75-100%, tương ứng) được nêu trong Bảng 23.

Bảng 23

Kháng thể	Sự ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2
H1H685P	+++
H1H690P	+++
H1H691P	+++
H1H693P	+++
H1H694P	++
H1H695P	+++
H1H696P	+++
H1H704P	+++
H1H706P	+++

H1H707P	+++
H1M724N	+++
H1M728N	++
H1M732N	++
H1M742N	++
H1M743N	+++
H1M744N	+++
H1M749N	++
H1M750N	+++
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	+
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	+++

Như được chứng minh trong Ví dụ này, kháng thể kháng Ang-2 được tạo ra theo các phương pháp của Ví dụ 1 ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 ở mức độ lớn hơn so với cấu trúc kháng thể chứng I. Sự ức chế mạnh cụ thể được quan sát với kháng thể H1H685, H1H690, H1H691, H1H693, H1H695, H1H696, H1H704, H1H706, H1H707, H1M724, H1M744 và H1M750.

Ví dụ 8. Sự ức chế sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-1

Như được nêu trong Ví dụ trước, Ang-2 có thể gây ra sự phosphoryl hóa Tie-2. Ang-1 cũng có khả năng thúc đẩy sự phosphoryl hóa Tie-2. Trong Ví dụ này, khả năng của kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn ngăn chặn sự phosphoryl hóa Tie-2 bị gây ra bởi Ang-1 được đánh giá.

Các tế bào EA.hy926 (Edgell *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80*:3734-3737 (1983)) được đặt với nồng độ $5x10^6$ tế bào trong đĩa 10 cm trong 10 ml DMEM với 10% FBS, HAT, L-glutamin và penicillin/streptomycin. Sau 24 giờ, các tế bào bị cho đói huyết thanh trong 1 giờ trong 10 ml DMEM + 1 mg/ml BSA. Sau đó, các tế bào được kích thích trong 10 phút với 500 ng/ml Ang-1 người tái tổ hợp (hệ nghiên cứu và phát triển) với sự có mặt của cấu trúc kháng thể chứng isotyp không thích hợp ("9E10") ở nồng độ 400 nM hoặc kháng thể kháng Ang-2 H1H685P, hoặc các chất chứng (cấu trúc kháng thể chứng I, cấu trúc kháng thể chứng II, cấu trúc kháng thể chứng IV, hoặc cấu trúc kháng thể chứng V) ở các nồng độ nằm trong phạm vi từ 10 đến 400 nM.

Sau khi ủ, các tế bào được dung giải và Tie-2 được kết tủa miễn dịch như được mô tả bởi Daly et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103*:15491-15496 (2006). Các phức miễn dịch được thu thập bằng ủ với các hạt protein A/G (Santa Cruz Biotechnology, Santa

Cruz, CA) trong 60 phút. Các hạt được rửa với dung dịch đệm phân giải lạnh và các protein liên kết được tách rửa bằng việc đun nóng trong dung dịch đệm mẫu SDS. Sau đó các mẫu trải qua phân tích vết Western blot với kháng thể đơn dòng chống lại Tie-2 hoặc phosphotyrosin (clone 4G10, Millipore, Billerica, MA). Các kết quả được nêu trong Fig. 2.

Các tín hiệu được phát hiện sử dụng HRP-liên hợp với kháng thể cấp hai và thuốc thử ECL (GE Healthcare, Piscataway, NJ). Các phim tia X được quét và các tín hiệu phospho-Tie-2 và Tie-2 được định lượng sử dụng phần mềm ImageJ. Các tỷ số phospho-Tie-2/Tie-2 được sử dụng để xác định % ức chế của mỗi kháng thể hoặc kháng thể peptit. Phần trăm ức chế = sự giảm phospho-Tie-2/Tie-2 so với mẫu cấu trúc kháng thể chứng (400 nM cấu trúc kháng thể chứng isotyp).

Với sự có mặt của cấu trúc kháng thể chứng 9E10, Ang-1 hoạt hóa mạnh sự phosphoryl hóa Tie-2 (Fig. 2, bảng A – so sánh các đường 2 và 3 so với đường 1). Tất cả các chất chứng mà được thử nghiệm ức chế đáng kể sự phosphoryl hóa Tie-2, với sự ức chế hoàn toàn xảy ra ở 50 nM cho cấu trúc kháng thể chứng II (Fig. 2, bảng B – đường 17), 100 nM cho cấu trúc kháng thể chứng IV (Fig. 2, bảng A – đường 11) và 200 nM cho cấu trúc kháng thể chứng I (Fig. 2, bảng B – đường 24) và cấu trúc kháng thể chứng V (Fig. 2, bảng C – đường 9). Ngược lại, H1H685P không có tác dụng ức chế đáng kể thậm chí ở nồng độ 400 nM (Fig. 2, bảng A – các đường 4-8), các kết quả này đem lại sự xác nhận nữa về tính đặc hiệu của H1H685P với Ang-2 so với Ang-1.

Ví dụ 9. Sự ức chế tăng trưởng khối u bằng kháng thể kháng Ang-2

Tác dụng của kháng thể kháng Ang-2 tinh khiết được lựa chọn trên sự tăng trưởng khối u được xác định sử dụng hai dòng tế bào khối u.

PC3 (dòng tế bào ung thư tuyến tiền liệt người). Tóm tắt, $5x10^6$ tế bào PC3 trong 100µl Matrigel bị khử yếu tố sinh trưởng (BD Biosciences) được tiêm dưới vào các hông của chuột trụi lông NCr đực 6-8 tuần tuổi (Taconic, Hudson, NY). Sau khi thể tích khối u đạt được trung bình khoảng $200mm^3$, các chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm để điều trị. Các chuột trong mỗi nhóm điều trị được dùng kháng thể kháng Ang-2, protein Fc, hoặc cấu trúc kháng thể chứng, ở nồng độ 10mg/kg qua tiêm trong màng bụng hai lần trong một tuần trong xấp xỉ ba tuần (Bảng 24) hoặc ở nồng độ 2,5, 12,5, hoặc 25 mg/kg qua tiêm dưới da hai lần trong một tuần trong xấp xỉ ba tuần (Bảng 25). Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong khoảng thời gian thử nghiệm và trọng lượng các

khối u được đo dựa vào sự cắt bỏ các khối u lúc kết thúc thử nghiệm. Các giá trị trung bình (trung bình +/- độ lệch chuẩn) của trọng lượng và sự tăng trưởng khối u được tính cho mỗi nhóm điều trị. Phần trăm giảm trọng lượng và sự tăng trưởng khối u được tính từ sự so sánh với các giá trị đo với protein Fc. Các kết quả được tổng kết trong các Bảng 24 và 25.

Bảng 24

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	0,66 ±0,26	-	509 ± 213	-
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	0,47 ± 0,23	29	300 ± 242	41
H1H724N	0,55 ± 0,07	17	392 ± 169	23
H1H744N	0,43 ± 0,20	35	259 ± 212	49
H1H685P	0,44 ± 0,12	33	305 ± 143	40
H1H691P	0,59 ± 0,07	11	485 ± 141	5
H1H706P	0,52 ± 0,14	21	329 ± 125	35

Bảng 25

Kháng thể	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	1031 ± 485	-
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb) (2,5 mg/kg)	356 ± 196	65
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb) (12,5 mg/kg)	360 ± 162	65
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb) (25 mg/kg)	527 ± 218	49
H1H685P (2,5 mg/kg)	308 ± 274	70
H1H685P (12,5 mg/kg)	550 ± 150	47
H1H685P (25 mg/kg)	413 ± 208	60

Như được trình bày ở trên, kháng thể H1H744N và H1H685P đã biểu thị hoạt tính chống lại khối cụ thể rõ ràng trên mô hình khối u chuột PC3 khi được so với các cấu trúc kháng thể chứng.

Các kết quả của các thử nghiệm tương tự sử dụng mô hình khối u chuột PC3 và kháng thể thử nghiệm khác nhau (ở liều 2 mg/kg, hai lần trong một tuần) được nêu trong các Bảng 26 và 27.

Bảng 26

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	0,626 ± 0,156	-	356 ± 93	-
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	0,347 ± 0,093	45	250 ± 145	30
H2M742N	0,407 ± 0,076	35	220 ± 102	38
H2M743N	0,372 ± 0,122	41	179 ± 169	50

Bảng 27

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	0,552 ± 0,211	-	473 ± 202	-
H1M749N	0,383 ± 0,275	31	220 ± 261	54
H1M750N	0,348 ± 0,128	37	227 ± 195	52

COLO 205 (dòng tế bào ung thư tuyến ruột kết trực tràng người). Tóm tắt, $2x10^6$ tế bào COLO 205 trong 100µl môi trường không có huyết thanh được tiêm dưới da vào hông của các chuột trụi lông cái 6-8 tuần tuổi (Taconic, Hudson, NY). Sau khi thể tích khối u đạt trung bình khoảng $150mm^3$, các chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm để điều trị với kháng thể hoặc protein Fc. Các chuột trong mỗi nhóm điều trị được dùng kháng thể kháng Ang-2 hoặc protein Fc ở nồng độ 4mg/kg qua tiêm trong màng bụng hai lần trong một tuần trong xấp xỉ hai tuần. Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong thời gian thử nghiệm và trọng lượng các khối u được đo dựa vào sự cắt bỏ các khối u ở lúc kết thúc thử nghiệm. Các giá trị trung bình của trọng lượng và sự tăng trưởng khối

u (trung bình +/- độ lệch chuẩn) được tính cho mỗi nhóm điều trị. "Sự tăng trưởng khối u trung bình" biểu diễn sự tăng trưởng trung bình từ thời gian bắt đầu điều trị (khi các khối u xấp xỉ 150 mm^3). Phần trăm trọng lượng và sự tăng trưởng khối u giảm được tính từ sự so sánh với các giá trị đo của protein Fc. Các kết quả được tổng kết trong Bảng 28.

Bảng 28

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	0,847 ± 0,180	-	731 ± 249	-
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	0,503 ± 0,090	41	367 ± 121	50
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	0,608 ± 0,085	28	492 ± 82	33
H1M724N	0,531 ± 0,103	37	336 ± 125	54
H2M742N	0,576 ± 0,057	32	427 ± 92	42
H2M744N	0,491 ± 0,051	42	409 ± 162	44
H1M749N	0,603 ± 0,142	29	449 ± 169	39

Thử nghiệm tương tự được thực hiện để đánh giá tác dụng của H1H685P. Cụ thể là, trên sự tăng trưởng khối u COLO 205. Tóm tắt, $2x10^6$ tế bào COLO 205 trong 100 µl môi trường không có huyết thanh được cấy dưới da vào hông phải sau của các chuột SCID CB17 cái 9-11 tuần tuổi. Khi các khối u đạt đến ~ 125 mm^3, các chuột được chia ngẫu nhiên thành 5 nhóm (n = 7-8 chuột/nhóm) và được điều trị hai lần trong một tuần với protein Fc (15 mg/kg), H1H685P (5 hoặc 25 mg/kg) hoặc cấu trúc kháng thể chứng II (5 hoặc 25 mg/kg) trong khoảng thời gian 19 ngày. Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong khoảng thời gian thử nghiệm và trọng lượng các khối u được đo dựa vào sự cắt bỏ các khối u vào lúc kết thúc thử nghiệm. Các giá trị trung bình của trọng lượng và sự tăng trưởng khối u từ lúc bắt đầu điều trị được tính cho mỗi nhóm. Phần trăm trọng lượng và sự tăng trưởng khối u giảm được tính từ sự so sánh với nhóm chứng Fc. Các kết quả được nêu trong Bảng 29.

Bảng 29

Kháng thể	Nồng độ kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	25 mg/kg	0,800 ± 0,108	-	675 ± 93	-
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	5 mg/kg	0,481 ± 0,091	40	288 ± 85	57
Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)	25 mg/kg	0,393 ± 0,136	51	267 ± 155	60
H1H685P	5 mg/kg	0,458 ± 0,125	43	370 ± 114	45
H1H685P	25 mg/kg	0,430 ± 0,139	46	295 ± 160	56

Đối với mô hình khối u chuột PC3, nhiều kháng thể theo sáng chế này, bao gồm H1H685P, đã biểu thị hoạt tính chống lại khối u đáng kể trên mô hình chuột COLO 205 mà ít nhất tương đương với hoạt tính chống lại khối u được biểu thị bởi các phân tử chứng.

Ví dụ 10. Sự ức chế sự tăng trưởng khối u và sự truyền dịch bằng hỗn hợp kháng thể kháng Ang-2 và chất ức chế VEGF

Để xác định tác dụng của việc kết hợp kháng thể kháng Ang-2 với chất ức chế VEGF trên sự tăng trưởng của các tế bào ghép ngoại lai COLO 205, 2 x 10^6 tế bào được cấy dưới da vào hông sau phải của các chuột SCID cái 6-8 tuần tuổi. Khi các khối u đạt được thể tích trung bình ~350 mm^3, các chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm (n = 6 chuột/nhóm) và được điều trị với: protein Fc người (7,5 mg/kg), H1H685P (5 mg/kg), Bẫy VEGF (xem US 7,087,411) (2,5 mg/kg) hoặc hỗn hợp của H1H685P + Bẫy VEGF. Các chuột được nhận tổng 3 liều trong 10 ngày điều trị. Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong khoảng thời gian thử nghiệm. Các giá trị trung bình của sự tăng trưởng khối u từ lúc bắt đầu điều trị (trung bình +/- độ lệch chuẩn) được tính cho mỗi nhóm điều trị. Phần trăm sự tăng trưởng khối u giảm được tính từ sự so sánh với nhóm chứng Fc. Các kết quả được nêu trong Bảng 30. Ghi nhớ rằng trong nhóm Bẫy VEGF và trong nhóm H1H685P + Bẫy VEGF thì kích thước khối u trung bình ở lúc kết thúc điều trị nhỏ hơn so với lúc bắt đầu, nghĩa là, quan sát thấy sự thoái lui của khối u.

Bảng 30

Kháng thể	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	366 ± 65	-
H1H685P	74 ± 77	80
Bẫy VEGF	- 62 ± 44	117
Bẫy H1H685P + VEGF	- 221 ± 131	160

Các kết quả của thử nghiệm này chứng minh rằng hỗn hợp của H1H685P + Bẫy VEGF gây ra sự tăng trưởng khối u giảm mà lớn hơn phần trăm sự tăng trưởng khối u giảm bị gây ra bởi các thành phần đơn.

Để cung cấp bằng chứng thêm nữa về hiệu quả kết hợp, tác dụng của hỗn hợp bẫy H1H685P + VEGF trên sự tăng trưởng của các khối u MMT được đánh giá. 0,5 x 10^6 tế bào MMT được cấy dưới da vào hông phải sau của các chuột SCID cái 6-8 tuần tuổi. Khi các khối u đạt được thể tích trung bình ~400 mm^3, các chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm (n = 11 chuột/nhóm) và được điều trị với: protein Fc người (17,5 mg/kg), H1H685P (12,5 mg/kg), bẫy VEGF (5 mg/kg) hoặc hỗn hợp của H1H685P + Bẫy VEGF. Nhóm Fc và H1H685P được nhận 3 liều trong 9 ngày. Nhóm Bẫy VEGF và hỗn hợp được nhận 4 liều trong 12 ngày. Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong khoảng thời gian thử nghiệm và trọng lượng các khối u được đo dựa vào sự cắt bỏ các khối u ở lúc kết thúc thử nghiệm (do kích thước lớn của chúng, các khối u từ nhóm Fc và H1H685P được thu thập 3 ngày trước các khối u từ nhóm bẫy VEGF và hỗn hợp). Các giá trị trung bình của sự tăng trưởng khối u (trung bình +/- độ lệch chuẩn) từ lúc bắt đầu điều trị và của trọng lượng khối u được tính cho mỗi nhóm. Phần trăm trọng lượng và sự tăng trưởng khối u giảm được tính từ sự so sánh với nhóm chứng Fc. Các kết quả được nêu trong Bảng 31.

Bảng 31

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc	1,591 ± 0,265	-	1337 ± 273	-
H1H685P	1,409 ± 0,314	11	1135 ± 306	15
Bẫy VEGF	0,889 ± 0,141	44	536 ± 179	60
Bẫy H1H685P +	0,599 ± 0,066	62	215 ± 92	84

Kháng thể	Trọng lượng khối u trung bình (g)	% Trọng lượng khối u giảm	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
VEGF				

Các kết quả này khẳng định tác dụng ức chế khối u của H1H685P + Bẫy VEGF được tăng lên cân xứng với các việc điều trị với chất đơn.

Để xác định liệu hỗn hợp của bẫy H1H685P + VEGF có tác dụng trên chức năng mạch khối u lớn hơn so với chất điều trị đơn, sóng siêu âm dạng micro (hệ tạo ảnh VisualSonics' Vevo 770) được sử dụng để đánh giá các thay đổi trong việc truyền dịch khối u. Các khối u COLO 205 được tăng trưởng đến ~125 mm^3 và các chuột sau đó được điều trị trong 24 giờ với H1H685P, Bẫy VEGF hoặc hỗn hợp của cả hai chất đó. Sau khi điều trị, sự truyền dịch qua mạch khối u được xác định dựa vào sự đạt được hình ảnh siêu âm dạng micro 2D tăng lên tương phản và sự phân tích đường công "đắp", mà biểu diễn lượng chất tương phản đi vào khối u. Sự truyền dịch khối u trung bình (trung bình +/- độ lệch chuẩn) được tính cho mỗi nhóm. Phần trăm giảm được tính từ sự so sánh với nhóm chứng Fc. Các kết quả được nêu trong Bảng 32.

Bảng 32

Kháng thể	Sự truyền dịch khối u tương đối	% sự truyền dịch khối u giảm
protein Fc	8,09 ± 2,16	-
H1H685P	6,32 ± 2,81	22
Bẫy VEGF	6,99 ± 1,36	14
H1H685P + Bẫy VEGF	2,46 ± 0,34	70

Phù hợp với tác dụng tăng lên của việc điều trị kết hợp trên sự truyền dịch, việc nhuộm kháng CD31 các phần khối u đã chứng minh tác dụng hiệu quả hơn của hỗn hợp trên mật độ mạch máu trong khối u (số liệu không được trình bày). Tác dụng tăng lên của hỗn hợp H1H685P + Bẫy VEGF trên chức năng hệ mạch khối u đem lại sự giải thích hiệu quả về các tác dụng tăng cường của việc điều trị kết hợp trên sự tăng trưởng khối u.

Ví dụ 11. Sự ức chế sự tăng trưởng khối u bằng hỗn hợp của kháng thể kháng Ang-2 và hóa chất điều trị

Để kiểm tra tác dụng của H1H685P kết hợp với hóa chất điều trị trên sự tăng trưởng khối u, 2,5 x 10^6 tế bào khối u COLO 205 được cấy dưới da vào hông phải sau của

các chuột SCID đực 8-9 tuần tuổi. Khi các khối u đạt được thể tích trung bình ~150 mm^3 (ngày thứ 17 sau khi cấy), các chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm (n = 5 chuột/nhóm) và được điều trị như sau: nhóm đầu tiên được điều trị sc với 15 mg/kg hFc và trong màng bụng (ip) với tá dược lỏng 5-FU; nhóm thứ hai được điều trị sc với 15 mg/kg H1H685P; nhóm thứ ba được điều trị ip với 75mg/kg 5-FU; nhóm thứ tư được điều trị với hỗn hợp của 15 mg/kg H1H685P sc cộng với 75 mg/kg 5-FU ip. Các chuột được nhận tổng ba lần điều trị, được dùng cứ 3-4 ngày. Thể tích khối u được đo hai lần trong một tuần trong khoảng thời gian thử nghiệm. Sự tăng trưởng khối u trung bình (trung bình +/- độ lệch chuẩn) từ lúc bắt đầu điều trị cho đến ngày thứ 38 được tính cho mỗi nhóm. Phần trăm sự tăng trưởng khối u giảm được tính từ sự so sánh với nhóm chứng. Các kết quả được nêu trong Bảng 33.

Bảng 33

Nhóm điều trị	Sự tăng trưởng khối u trung bình (mm^3)	% Sự tăng trưởng khối u giảm
protein Fc + tá dược lỏng 5-FU	574 ± 110	-
H1H685P	405 ± 80	29
5-FU	313 ± 60	45
H1H685P + 5-FU	175 ± 78	70

Các kết quả của thử nghiệm này cho thấy rằng hỗn hợp của H1H685P và 5-FU gây ra sự giảm sự tăng trưởng khối u lớn hơn so với việc dùng các chất điều trị riêng rẽ.

Ví dụ 12. Các kháng thể kháng Ang-2 làm giảm sự tạo mạch ở mắt In Vivo

Trong ví dụ này, các tác dụng của các kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn trên sự phân bố mạch võng mạc trên mô hình chuột được đánh giá.

Trong một bộ các thử nghiệm, các chuột kiểu ban đầu được sử dụng. Trong một bộ khác, các chuột biểu hiện Ang-2 người thay cho Ang-2 chuột kiểu ban đầu ("các chuột hu-Ang-2" được chỉ định) được sử dụng. Các chuột ở hai ngày tuổi (P2) được tiêm dưới da với Fc chứng hoặc với kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn ở liều 12,5 mg/kg. Ba ngày sau (ở P5), các chó con được cho chết nhẹ nhàng, và các nhãn cầu được khoét và được cố định trong 4% PFA trong 30 phút. Các võng mạc được cắt ra, được nhuộm *Griffonia simplicifolia* lectin-1 trong 3 giờ hoặc qua đêm ở 4°C để quan sát hệ mạch, và được ghép phẳng trên mặt nghiêng kính hiển vi. Các hình ảnh được lấy sử dụng máy ảnh

kính hiển vi Nikon Elip 80i và được phân tích sử dụng phần mềm Adobe Photoshop CS3, Fovea 4.0, và Scion 1.63.

Các diện tích của võng mạc được bao phủ với hệ mạch bề mặt được đo và được sử dụng như kết quả của hoạt tính kháng thể. Sự giảm kích thước của các diện tích mạch trong các chuột được điều trị với kháng thể so với các cấu trúc kháng thể chứng được điều trị với Fc được nêu trong Bảng 34. Phần trăm giảm diện tích mạch phản ánh khả năng kháng sự tạo mạch của kháng thể. (N/D = không xác định được)

Bảng 34

Kháng thể	% diện tích mạch giảm tương ứng với chứng Fc	
	Các chuột kiểu ban đầu	Các chuột hAng-2
H1H685P	39,7	N/D
H1H690P	30,7	41,5
H1H691P	30,4	N/D
H1H696P	31,1	N/D
H1H724N	32,2	33,2
H1H744N	35,8	50,5
Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)	26,9	35,6

Như được nêu trong Ví dụ này, kháng thể kháng Ang-2 được lựa chọn theo sáng chế này về cơ bản ức chế sự tạo mạch ở mắt *in vivo*, do đó phản ánh khả năng kháng angiogenic tương tự của các kháng thể này trong các điều kiện điều trị khác.

Ví dụ 13. Các axit amin của Ang-2 quan trọng với liên kết kháng thể

Để mô tả đặc điểm thêm nữa về liên kết giữa các mAb hAng2 và khán hAng2 theo sáng chế này, 7 protein hAng2-FD-mFc khác nhau được tạo ra, mỗi protein chứa một đột biến điểm duy nhất. Các axit amin được lựa chọn để đột biến dựa vào sự khác nhau trong giữa hAng-2 và hAng-1 trong vùng tương tác với hTie-2 (Fig. 1). Cụ thể là, các axit amin trong vùng giống fibrinogen (FD) của Ang-2 mà được tin là tương tác với Tie-2 dựa vào phân tích cấu trúc tinh thể, nhưng khác với axit amin tương ứng trong Ang-1, được gây đột biến riêng rẽ thành gốc hAng-1 tương ứng. Các kết quả của Ví dụ này chỉ ra các gốc axit amin của hAng-2 tương tác với kháng thể liên kết ưu tiên với Ang-2. Đó là, nếu gốc cụ thể (hoặc các gốc) của hAng-2 được thay đổi thành gốc tương ứng của hAng-1, và liên

kết của kháng thể liên kết ưu tiên với Ang-2 về cơ bản giảm, thì sau đó có thể kết luận rằng kháng thể tương tác với (các) gốc cụ thể đó của hAng-2.

Trong thử nghiệm này, mỗi protein trong số 7 protein hAng-2FD-mFc đột biến được bắt giữ (~147-283 RU) trên bề mặt kháng chuột-Fc được tạo ra qua hướng ghép đôi hóa học với chip BIACORE™. Sau đó mỗi kháng thể Ang-2 (hoặc kháng thể peptit, như trường hợp có thể là) ở 100 nM được tiêm trên bề mặt protein hAng-2FD đuôi mFc-bị bắt giữ ở tốc độ chảy 50 µl/phút trong 180 giây, và sự phân ly của biến thể hAng2-FD-mFc và kháng thể được kiểm tra theo thời gian thực trong 20 phút ở 25°C. Các kết quả được tổng kết trong các Bảng từ 35a – 35d và Fig. 3.

Bảng 35a

(các) axit amin hAng-2 đột biến[1]	H1H685P			H1H744N		
	RU	K_D (M)	T ½ (phút)	RU	K_D (M)	T ½ (phút)
WT[2]	210,70	2,23E-11	1988	213	3,98E-11	904
S-417-I	127,65	3,05E-11	1809	127	5,12E-11	1590
K-432-N	152,68	1,40E-11	4468	137	4,87E-11	1690
I-434-M	235,95	1,79E-11	3600	213	3,18E-11	2589
N-467-G	152,25	9,38E-12	6762	139	7,72E-11	1011
F-469-L	101,16	1,38E-08	4	180	1,95E-10	237
Y-475-H	181,53	1,96E-10	289	247	3,06E-10	136
S-480-P	161,13	2,05E-10	289	228	2,25E-11	2129

Bảng 35b

(các) axit amin hAng-2 đột biến[1]	Cấu trúc kháng thể chứng I (Ab)			Cấu trúc kháng thể chứng II (Pb)		
	RU	K_D (M)	T ½ (phút)	RU	K_D (M)	T ½ (phút)
WT[2]	195,25	4,69E-10	54,33	67,44	4,29E-10	39,86
S-417-I	142,96	5,79E-10	32,81	49,99	1,88E-10	36,38
K-432-N	189,69	3,49E-10	51,75	63,21	1,39E-10	42,34
I-434-M	282,10	4,64E-10	48,80	89,15	1,36E-10	57,09
N-467-G	180,90	4,61E-10	44,66	60,94	1,54E-10	46,97
F-469-L	173,01	1,05E-09	25,13	46,73	2,40E-10	36,20
Y-475-H	170,05	1,15E-08	1,85	74,79	1,40E-10	54,12
S-480-P	181,32	2,98E-09	13,36	71,90	1,79E-10	45,45

Bảng 35c

(các) axit amin	Cấu trúc kháng thể chứng III (Pb)	Cấu trúc kháng thể chứng V (Ab)

hAng-2 đột biến[1]	RU	K_D (M)	T ½ (phút)	RU	K_D (M)	T ½ (phút)
WT[2]	80,33	2,07E-11	170,03	214,48	7,97E-10	48,43
S-417-I	57,13	5,31E-11	114,81	126,45	2,40E-09	29,17
K-432-N	79,22	2,88E-11	200,94	149,14	8,48E-10	75,59
I-434-M	116,22	2,15E-10	62,77	214,75	2,23E-09	31,76
N-467-G	74,64	8,90E-11	109,07	146,77	1,11E-09	55,66
F-469-L	72,66	2,74E-10	66,11	131,96	1,37E-08	1,46
Y-475-H	76,21	6,87E-09	4,11	260,93	2,66E-10	93,22
S-480-P	77,93	2,78E-09	11,69	177,10	3,47E-09	10,33

Bảng 35d

(các) axit amin hAng-2 đột biến[1]	Cấu trúc kháng thể chứng âm tính (kháng thể không thích hợp)		
	RU	K_D (M)	T ½ (phút)
WT[2]	0,81	N/B	N/B
S-417-I	-1,21	N/B	N/B
K-432-N	-0,38	N/B	N/B
I-434-M	-1,31	N/B	N/B
N-467-G	-1,09	N/B	N/B
F-469-L	0,32	N/B	N/B
Y-475-H	-0,20	N/B	N/B
S-480-P	-0,52	N/B	N/B

[1] Cách đánh số axit amin dựa trên cách đánh số axit amin của SEQ ID NO:518.
[2] WT = cấu trúc Ang-2FD-mFc kiểu ban đầu.
N/B = không quan sát được liên kết.

Cho các mục đích theo sáng chế, kháng thể kháng Ang-2 dường như tương tác với gốc axit amin Ang-2 cụ thể, khi gốc được gây đột biến thành gốc tương ứng của Ang-1, T½ của sự phân ly ít nhất nhỏ hơn 5 lần so với T½ của sự phân ly được quan sát với cấu trúc kiểu ban đầu trong các điều kiện thử nghiệm được sử dụng trong Ví dụ này. Xét về định nghĩa này, kháng thể H1H685P xem ra là duy nhất trong số các kháng thể được thử nghiệm trong đó nó tương tác với F469, Y475 và S480. Do H1H685P cũng là duy nhất bởi vì liên kết của nó mạnh ưu tiên với Ang-2 so với Ang-1, có thể kết luận rằng F469, Y475 và S480 bao gồm epitop mà cho phép miễn dịch của Ang-2 khác với Ang-1. Các kháng thể/kháng thể peptit khác được thử nghiệm trong thử nghiệm này xem ra tương tác với tối đa một hoặc hai gốc trong số các gốc này; *nghĩa là*, H1H744N và cấu trúc kháng

thể chứng I tương tác với Y475; cấu trúc kháng thể chứng III tương tác với Y475 và S480; và cấu trúc kháng thể chứng V tương tác với F469. Thú vị là, cấu trúc kháng thể chứng II, mà đã cho thấy ngăn chặn liên kết của cả Ang-1 và Ang-2 với Tie-2 với khả năng bằng nhau, nhưng không tương tác với axit amin trong số các axit amin đặc hiệu Ang-2 được nhận biết trong thử nghiệm này.

Sáng chế này không bị giới hạn trong phạm vi của các phương án đặc hiệu được mô tả ở đây. Thực vậy, nhiều thay đổi theo sáng chế ngoài các phương án được mô tả ở đây sẽ trở nên rõ ràng với chuyên gia trong lĩnh vực từ phần mô tả ở trên. Các thay đổi này dự định được nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ đính kèm ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên liên kết đặc hiệu với angiopoietin-2 người (hAng2) với K_D nhỏ hơn 80 pM nhưng không biểu hiện khả năng liên kết bất kỳ với hAng-1 khi được kiểm tra trong thử nghiệm cộng hưởng plasmon bề mặt và bao gồm CDR1 chuỗi nặng (heavy chain CDR-1 - HCDR1) có trình tự axit amin SEQ ID NO:4, HCDR-2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:6, HCDR-3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:8, CDR-1 chuỗi nhẹ (light chain CDR-1 - LCDR-1) có trình tự axit amin SEQ ID NO:12, LCDR-2 có trình tự axit amin SEQ ID NO:14, và LCDR-3 có trình tự axit amin SEQ ID NO:16.

2. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này liên kết với epitop trên hAng-2 (SEQ ID NO:518) bao gồm:

(a) ít nhất một axit amin được chọn từ F-469, Y-475, và S-480; hoặc

(b) các axit amin F-469, Y-475, và S-480.

3. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm 1 hoặc 2, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này bao gồm HCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:18 và LCVR có trình tự axit amin SEQ ID NO:20.

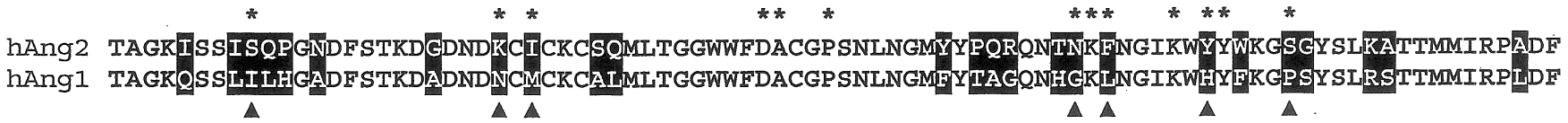
4. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên này ức chế liên kết của hAng-2 với hTie-2 nhưng hầu như không ức chế liên kết của hAng-1 với hTie-2.

5. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, là kháng thể bao gồm vùng cố định IgG1 người.

6. Kháng thể người đã phân tách hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó kháng thể này bao gồm vùng cố định IgG4 người.

7. Dược phẩm chứa kháng thể hoặc mảnh liên kết kháng nguyên theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này còn chứa chất đối kháng VEGF; trong đó chất đối kháng VEGF tùy ý được chọn từ kháng thể kháng VEGF, chất ức chế kinaza phân tử nhỏ của thụ thể VEGF và protein dung hợp ức chế VEGF.



* = Các axit amin của hAng-2 mà được chỉ ra là tương tác với Tie-2 bằng phân tích cấu trúc tinh thể

▲ = Các axit amin khác nhau giữa hAng-2 và hAng-1 và tương ứng với các gốc axit amin tương tác với Tie-2

FIG.1

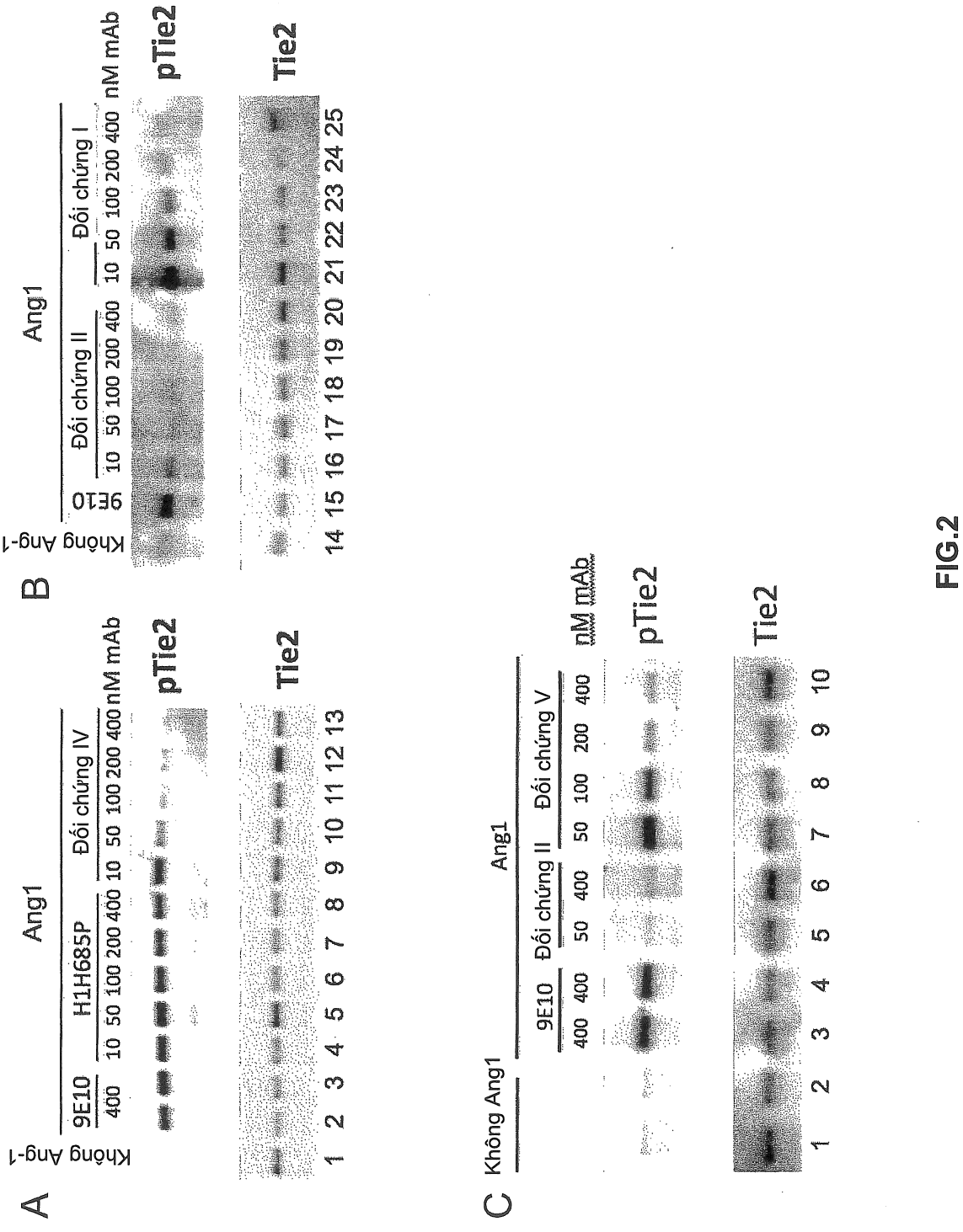

A
Không Ang-1
Ang1
9E10
400
H1H685P
10 50 100 200 400
Đối chứng IV
10 50 100 200 400
nM mAb
pTie2
Tie2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13
B
Không Ang-1
Ang1
9E10
10
Đối chứng II
10 50 100 200 400
Đối chứng I
10 50 100 200 400
nM mAb
pTie2
Tie2
14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25
C
Không Ang1
Ang1
9E10
400 400
Đối chứng II
50 400
Đối chứng V
50 100 200 400
nM mAb
pTie2
Tie2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

FIG.2

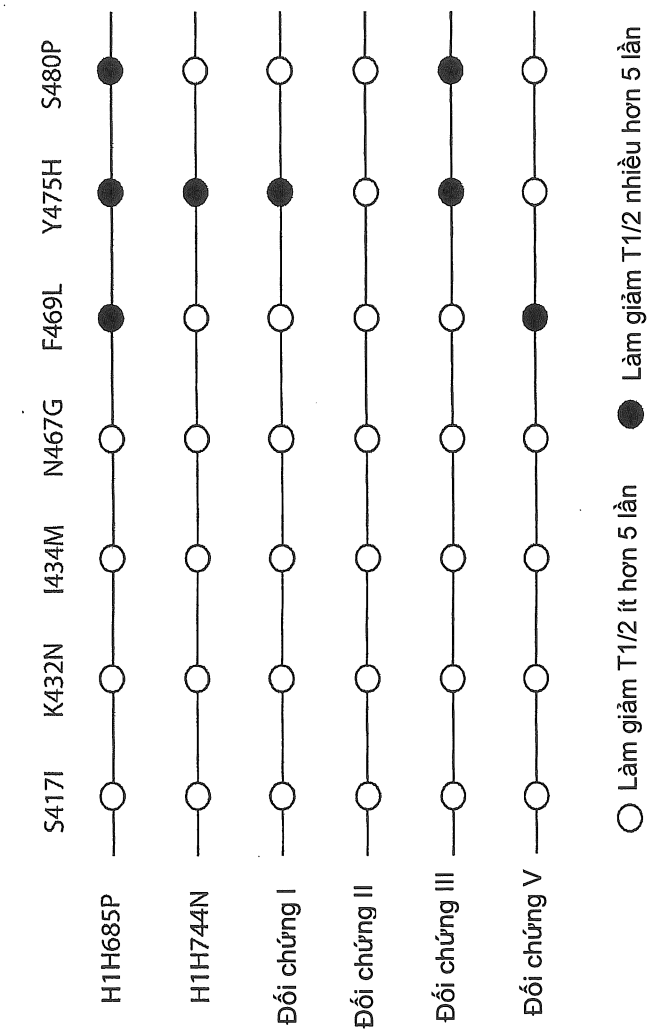

S417I
K432N
I434M
N467G
F469L
Y475H
S480P
H1H685P
H1H744N
Đối chứng I
Đối chứng II
Đối chứng III
Đối chứng V
Làm giảm T1/2 ít hơn 5 lần
Làm giảm T1/2 nhiều hơn 5 lần

FIG.3

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Công ty dược Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Kháng thể người liên kết đặc hiệu với angiopoietin-2 người và dược phẩm chứa kháng thể này

<130> 6200A WO

<140> Được chỉ ra
<141> Được nộp kèm theo đây

<150> 61/229,418
<151> 2009-07-29

<150> 61/295,194
<151> 2010-01-15

<160> 531

<170> FastSEQ choWindows phiên bản 4.0

<210> 1
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 1
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgtcaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 2
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 3
ggattcacct tcagtagcta cgac 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 4
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 5
attggtcctg ctggtgacac a 21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 6
Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 7
<211> 48
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 7
gcaagaggtt tgattacgtt tgggggggctt atcgccccgt ttgactac 48

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 8
Ala Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 9
<211> 324
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 9
gacatccagt tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattatgata actcacaaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 11
cagagtgtta gcagcaccta c 21

<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 12
Gln Ser Val Ser Ser Thr Tyr
 1   5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 14
Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 15
cagcattatg ataactcaca aacg 24

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 16
Gln His Tyr Asp Asn Ser Gln Thr
1 5

<210> 17
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 17
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tacactgggt ccgtcaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 18
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

```
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 19
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 19
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattatgata actcacaaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 20
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

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

<210> 21
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 21
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag aggtttgatt 300
acgtttgggg ggcttatcgc cccgtttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 22
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 22
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Gly Leu Ile Thr Phe Gly Gly Leu Ile Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 23
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 23
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcacctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cattatgata actcacaaac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac   322

<210> 24
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 24
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Thr
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Asn Ser Gln
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 25
<211> 366

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 25
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 26
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 27
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1   5

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 29
attactggga gtggtgatac caca 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 30
Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr
1 5

<210> 31
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 31
gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc 45

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 32
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 33
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 33
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttaa cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

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

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 35
cagagtgtta gcagctac 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 36
```
Gln Ser Val Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 37
gatgcatct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 38
```
Asp Ala Ser
 1
```

<210> 39
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 39
cagcagcgta gcaactggcc gctcact 27

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 40
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 41
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 41
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attactggga gtggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 43
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttaa cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct cagctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 44
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 44
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ser
        35   40   45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 45
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 45
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attactggga gtggtgatac cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 46
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Thr Gly Ser Gly Asp Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
            100   105   110

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 47
gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatctaaca gggccactgg catcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggagagac ttcactctca ccatcagcag cctagagcct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 48
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 48
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 49
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 50
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 50

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gln Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 51
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 52
```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 53
attagttgga atagtggtga cata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 54
```
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile
 1               5
```

<210> 55
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 55
gcaaaagctt acggtgacta ctactacttt tacggtatgg acgtc 45

<210> 56
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 56
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 57
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 57
gacatcgtga tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 58
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Phe Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 59
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 59

cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 60
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 60
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
1 5

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 61
agtgcatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 62
Ser Ala Ser
1

<210> 63
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 63
cagcagtatg ataactcact cact 24

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 64
Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 65
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 65
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctcaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 66
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gln Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115   120

<210> 67
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 67
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatcttt agtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 68
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Phe Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 69
<211> 364
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 69
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtga cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aaaagcttac 300
ggtgactact actactttta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct 364

<210> 70
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 70
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asp Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Tyr Gly Asp Tyr Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 71
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 71
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 72
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Ser Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 73
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 73
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtggtggtac cacttactac 180
gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 74
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 75
ggattcacct ttagcagcta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 76
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 77
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 77
attagtggga gtggtggtac cact 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 78
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 79
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 79
gcgaaagatt ttcttgacta cagtacctac cttgcttttg atctc 45

<210> 80
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 80
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 81
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 81
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 83
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 83
cagggtatta gcagctgg 18

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 84
Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 85

gctgcatcc 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 86
Ala Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 87
caacaggcta acagtttccc tcggacg 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 88
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg Thr
1 5

<210> 89
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 89
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttcagc ctggggagtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagtggga gtggtggtac cacttactac 180
gcagactccg tggagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcacatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 90
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 91
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 91
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 92
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 92
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 93
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 93
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggga gtggtggtac cacttactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatttt 300
cttgactaca gtacctacct tgcttttgat ctctggggcc aagggacaat ggtcaccgtc 360
tcttca 366

<210> 94
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Phe Leu Asp Tyr Ser Thr Tyr Leu Ala Phe Asp Leu Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 95
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 95
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac   322

<210> 96
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 96
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 97
<211> 363
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 97
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
gatggcgtag cagctcgtta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 98
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
    50   55   60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65   70   75   80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 99
ggattcactt tcagtaacgc ctgg 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 100
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala Trp
 1   5

<210> 101
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 101
attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 30

<210> 102
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 102
Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr
1 5 10

<210> 103
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 103
accacagatg gcgtagcagc tcgttacttt gactac 36

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 104
Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 105
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 106
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 107
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 108
```
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 109
aaggcgtct 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 110
```
Lys Ala Ser
 1
```

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 111
caacagtata atagttattc tcggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 112
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 113
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 113
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
gatggcgtag cagctcgtta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 114
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
50 55 60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95
Tyr Cys Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 115
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 116
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 117
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 117
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggGTC ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaaca 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtaccaca 300
gatggcgtag cagctcgtta ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 118
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Ala
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Ala
    50   55   60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65   70   75   80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Thr Thr Asp Gly Val Ala Ala Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 119
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 119
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 120
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 121
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 122
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 122
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

```
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 123
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 124
```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 125
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 125
atgtggtatg atgaaactaa taaa 24

<210> 126
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 126
```
Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys
 1               5
```

<210> 127
<211> 45
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 127
gcgagatata gtggctacga ggactactac cacggtatgg acgtc 45

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 128
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 129
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 129
gccatccaga tgacccagtc tccagccacc ccgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaacg a 321

<210> 130
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 130
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Pro Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 131
cagagtatta gcagcaac 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 132
Gln Ser Ile Ser Ser Asn
 1   5

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 133
ggtgcatcc   9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 134
Gly Ala Ser
 1

<210> 135
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 135
cagcactata ataactggat cacc   24

<210> 136
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 136
Gln His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
 1   5

<210> 137
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 137
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcc 363

<210> 138
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 138
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115   120

<210> 139
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 139
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ccgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaa 318

<210> 140
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 140
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Pro Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 141
<211> 364
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 141
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atgtggtatg atgaaactaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagatatagt 300
ggctacgagg actactacca cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcct 364

<210> 142
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 142
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Met Trp Tyr Asp Glu Thr Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Tyr Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr His Gly Met Asp Val Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 143
<211> 319
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 143
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcac tataataact ggatcacctt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaac 319

<210> 144
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 144
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asn Asn Trp Ile Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 145
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 145
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca   357

<210> 146
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 147
ggattcacct tcagtgacta ctac 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 148
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr
1 5

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 149
attagttata ctggtaggac cata 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 150
Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Ile
1 5

<210> 151
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 151
gcgagagata cggactacgg tgacttcttt gactac 36

<210> 152
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 152
Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 153
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 153
gccatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 154
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 154
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 155
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 155
cagggcatta gcaattat 18

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 156
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1   5

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 157
gctgcatcc 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 158
Ala Ala Ser
 1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 159
caacagtata atagttaccc gctcact 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 160
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 161
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 161
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 162
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 163
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 163
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 164
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 164
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 165
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 165
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gactactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagttata ctggtaggac catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatacg 300
gactacggtg acttctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 166
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 167
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 167
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac   322

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 168
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 169
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 169
caggtgcagc tggtgcagtc ggggggagac gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctccaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt actcctgtgc gagagatttt 300
agtatatcat ctcgccactt tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 170
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 171
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 171
ggattcacct tcagtagtta tggc 24

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 172
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 173
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 173
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 174
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1   5

<210> 175
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 175
gcgagagatt ttagtatatc atctcgccac tttgactat 39

<210> 176
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 176
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 177
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acga 324

<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gln Phe Ser Gly

```
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 179
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 179
caggccatta acaattat 18

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 180
Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
 1   5

<210> 181
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 181
gctacatcc 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 182
Ala Thr Ser
 1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 183
caacagtatt atatttaccc gatcacc 27

<210> 184
<211> 9

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 184
Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile Thr
 1   5

<210> 185
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 185
caggtgcagc tggtggagtc tgggggagac gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctttat 240
ctccaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctgtgt actcctgtgc gagagatttt 300
agtatatcat ctcgccactt tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 186
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Ser Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 187
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 187
gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
cagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a   321

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 188
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Gln Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 189
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 189
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatttt 300
agtatatcat ctcgccactt tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 190
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 190
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Phe Ser Ile Ser Ser Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 191
<211> 322

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 191
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggccattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tattatattt acccgatcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa ac 322

<210> 192
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 192
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Asn Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Ile
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 193
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 193
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 194
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 194
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

```
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
            100                 105                 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 195
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 195
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 196
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 197
aaatgggatg atggaagtaa taaa 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 198
Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys
 1   5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 199
gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag cttttgatat c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 200
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 1   5   10   15
Ile

<210> 201
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga   324

<210> 202
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 203
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 203
cagggcatta gcaattat   18

<210> 204
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 204
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1   5

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 205
gctgcatcc   9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 206
Ala Ala Ser
 1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 207
caacagtata atagttaccc tcggacg   27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 208
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
 1   5

<210> 209
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 209
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 210
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 210
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 211
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

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

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 212
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 213
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 213
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 214
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 214
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
            100   105   110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 215
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 215
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 216
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 216

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

<210> 217
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 217
gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 218
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 218
```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
            100                 105                 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 219
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 220
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 221
aaatgggatg atggaagtaa taaa   24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 222
Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys
 1   5

<210> 223
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 223
gcgagagaag gcccttacga tttttacagt ggttatggag ctttgatat c   51

<210> 224
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 224
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
 1   5   10   15
Ile

<210> 225
<211> 324
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 225
gacatccagt tgacccagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 226
<211> 108
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 226
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 227
<211> 21
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 227
cagagtgtta gcagcagcta c 21

<210> 228
<211> 7
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 228
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1   5

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 229
ggtgcatcc 9

<210> 230
<211> 3

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 230
Gly Ala Ser
 1

<210> 231
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 231
cagcagtatg gtagctcact cact 24

<210> 232
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 232
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu Thr
 1   5

<210> 233
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 233
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccagacaagg ggctggagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 234
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 234
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Asp Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
100 105 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 235
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 235
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 236
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 236
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 237
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 237
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt aaatgggatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaaggc 300
ccttacgatt tttacagtgg ttatggagct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 238
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 238
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Lys Trp Asp Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Gly Pro Tyr Asp Phe Tyr Ser Gly Tyr Gly Ala Phe Asp
            100   105   110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 239
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 239
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta gctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac   322

<210> 240
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 240
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20   25   30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 241
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 241
gaggtgcaat tggtggagtc gggggaggc ttggtaaggc cgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
ctgtttctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 242
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 242
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Gln Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Ala
    50   55   60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr
65   70   75   80
Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 243
ggattcactt tcactaacgc ctgg 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala Trp
 1   5

<210> 245
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 245
attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 30

<210> 246
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 246
Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile
 1   5   10

<210> 247
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 247
gcggggaact ggaactacgt ggactttgac tac   33

<210> 248
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 248
Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 249
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 249
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccttttcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a   321

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 250
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

```
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 251
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 251
caggacatta gaaatgat 18

<210> 252
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 252
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1   5

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 253
gctgcatcc 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 254
Ala Ala Ser
 1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 255
ctacagcata atagttaccc tttcact 27

<210> 256
<211> 9

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 256
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 257
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 257
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaggc cgggggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gattggccag attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accgtctcaa gagatgattc agaaaatacg 240
ctgtttctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 258
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 258
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Gln Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Ala
    50   55   60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asp Ser Glu Asn Thr
65   70   75   80
Leu Phe Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 259
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 259
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccttcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a   321

<210> 260
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 261
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 261
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtaaagc ctgggggtc ccttagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcact aacgcctgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttggccgt attaaaagca aaactgatgg tgggacaata 180
gactacgctg cacccgtgaa aggcagattc accatctcaa gagatgattc aaaaaacacg 240
ctgtatctgc aaatgaacag cctgaaaacc gaggacacag ccgtgtatta ctgtgcgggg 300
aactggaact acgtggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 262
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 262
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asn Ala
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Gly Arg Ile Lys Ser Lys Thr Asp Gly Gly Thr Ile Asp Tyr Ala Ala
    50   55   60
Pro Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65   70   75   80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
                85   90   95
Tyr Cys Ala Gly Asn Trp Asn Tyr Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 263
<211> 322

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 263
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt acccttttcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa ac 322

<210> 264
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 264
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 265
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 265
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtggtta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 266
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
100 105 110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 267
ggattcaccc tcagtaacta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 268
Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 269
atatggcatg atggaagtaa taca 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 270
Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr
1 5

<210> 271
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 271
acgagagagg ggctcgattt ttggagtggt tattacccta actggttcga cccc 54

<210> 272
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 272
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
 1   5   10   15
Asp Pro

<210> 273
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 273
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacag cataatattt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a   321

<210> 274
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 274
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 275
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 275
cagggcatta gaaatgat   18

<210> 276
<211> 6
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 276
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1   5

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 277
gctgcatcc   9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 278
Ala Ala Ser
 1

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 279
ctacagcata atatttaccc gctcact   27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 280
Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 281
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 281
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attctaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtggtta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 282
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
            100   105   110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 283
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 283
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccaatt tgcaaggtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtctacag cataatattt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 284
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 284
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
            20   25   30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ile Tyr Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 285
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 285
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccctcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggcatg atggaagtaa tacatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtac gagagagggg 300
ctcgattttt ggagtggtta ttaccctaac tggttcgacc cctggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 286
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 286
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asn Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp His Asp Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Thr Arg Glu Gly Leu Asp Phe Trp Ser Gly Tyr Tyr Pro Asn Trp Phe
            100   105   110
Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 287
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 287
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatattt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 288
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 288

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

<210> 289
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 289
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga tttattgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 290
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 290
```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
            20                  25                  30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Phe Leu Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Leu Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 291
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 291
ggattcacct ttagtaaata ttgg 24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 292
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr Trp
 1   5

<210> 293
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 293
ataaaggaag atggaaatga aaaa 24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 294
Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys
 1   5

<210> 295
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 295
gtgagagatc gaggtataga agtggctggc cctttgact ac 42

<210> 296
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 296
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 297
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 297

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgttgggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggccagtca gactattatt aattggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accatggtgg aaatcaaa 318

<210> 298
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 298
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Met Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 299
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 299
cagactatta ttaattgg 18

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 300
Gln Thr Ile Ile Asn Trp
 1   5

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 301
aaggcgtct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 302
Lys Ala Ser
 1

<210> 303
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 303
caacagtata ataggtattg gacg 24

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 304
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
 1   5

<210> 305
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 305
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaggg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatacttt 180
ctggactctg tgaagggccg cttcaccatt tccagagaca acgccaagga tttattgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag aggcgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 306
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
            20   25   30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Phe Leu Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asp Leu Leu Phe
65   70   75   80

```
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 307
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 307
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgttgggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggccagtca gactattatt aattggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctctaag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccattagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 308
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 308
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Ser Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 309
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 309
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt aaatattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaggaag atggaaatga aaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatcga 300
ggtatagaag tggctggccc ctttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 310
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 310
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Lys Glu Asp Gly Asn Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Arg Asp Arg Gly Ile Glu Val Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 311
<211> 319
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 311
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gactattatt aattggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataataggt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaac   319

<210> 312
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 312
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Asn Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 313
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 313
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 314
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 314
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 315
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 316
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 317
atatggtatg atgaatttaa taaa 24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 318
Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys
 1   5

<210> 319
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 319
gcgagagaga gagagagtgg atacagttat ggttttgact ac   42

<210> 320
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 320
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 321
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 321
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccggtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa   318

<210> 322
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 322
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Gly Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 323
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 323
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 324
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 324
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 325
ggtgcgtcc 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 326
Gly Ala Ser
1

<210> 327
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 327
cagcagtata ataactggtg gacg 24

<210> 328
<211> 8
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 328
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
 1   5

<210> 329
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 329
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 330
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 330
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 331
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 331
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccggtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa   318

<210> 332

<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 332
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Gly Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 333
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 333
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atgaatttaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaga 300
gagagtggat acagttatgg ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 334
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 334
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Glu Phe Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Arg Glu Ser Gly Tyr Ser Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 335
<211> 319
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 335
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcgtccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggtggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaac 319

<210> 336
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 336
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 337
<211> 375
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 337
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaattat 180
gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 338
<211> 125
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 338
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Ser Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Ile

```
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 339
ggttacacct ttaccaccta tagt 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 340
```
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Ser
 1               5
```

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 341
atcagcgctt acaattatga caca 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 342
```
Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr
 1               5
```

<210> 343
<211> 54
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 343
gcgagaggcg atttctggat taattattcc tactactact acggtgtgga cgtc 54

<210> 344
<211> 18
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 344
Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
 1   5   10   15
Asp Val

<210> 345
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 345
gacattgtga tgacgcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa   339

<210> 346
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 346
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100   105   110
Lys

<210> 347
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 347
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat   33

<210> 348
<211> 11

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 348
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 349
ttgggttct   9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 350
Leu Gly Ser
 1

<210> 351
<211> 30
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 351
atgcaagctc tacaaactcc catgtacact   30

<210> 352
<211> 10
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 352
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr
 1   5   10

<210> 353
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 353
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatagta tcacctgggt gcgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaattat 180
gcacagaaga tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cc 372

<210> 354
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 354
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Ser Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Ile
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
        115   120

<210> 355
<211> 339
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 355
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca tccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 356
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 356
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Ile Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile

100 105 110
Lys

<210> 357
<211> 373
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 357
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatagta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgctt acaattatga cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggcgat 300
ttctggatta attattccta ctactactac ggtgtggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cct 373

<210> 358
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 358
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Ser Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asn Tyr Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Asp Phe Trp Ile Asn Tyr Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Val
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 359
<211> 340
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 359
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccc 300
atgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac 340

<210> 360
<211> 113
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 360
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Met Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100   105   110
Lys

<210> 361
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 361
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggtatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 362
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 362
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
            20   25   30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 363
ggattcgcct ttagaagtta ttgg 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 364
Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr Trp
1 5

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 365
atacagcaag atggaaatga taaa 24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 366
Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys
1 5

<210> 367
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 367
gcgagagata ccggtatagc agaagctggt ccttttgact ac 42

<210> 368
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 368
Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 369
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 369
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgcc gggccagtca gactattatt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcgtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 370
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 370
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 371
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 371
cagactatta ttagctgg 18

<210> 372
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 372
Gln Thr Ile Ile Ser Trp
 1   5

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 373

aaggcgtct 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 374
Lys Ala Ser
1

<210> 375
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 375
caacagtata atcgttattg gacg 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 376
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
1 5

<210> 377
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 377
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgacctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggtatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 378
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 378
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
20 25 30
Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

```
        35                  40                  45
Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 379
<211> 318
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 379
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtctcc 60
atcacttgcc gggccagtca gactattatt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcgtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318

<210> 380
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 380
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 381
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 381
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cgcctttaga agttattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac atacagcaag atggaaatga taaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatacc 300
ggtatagcag aagctggtcc ttttgactac tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 382
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 382
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Arg Ser Tyr
            20   25   30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Gln Gln Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Thr Gly Ile Ala Glu Ala Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 383
<211> 319
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 383
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gactattatt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatcgtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaac   319

<210> 384
<211> 106
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 384
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ile Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Trp Thr
                85   90   95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 385
<211> 372
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 385
gacgtgcaac tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtggtac tacacactac 180
acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgaccct ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 386
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 386
Asp Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
            20   25   30
Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr His Tyr Thr Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
            100   105   110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 387
ggattcacct ttagaaacta tgtc 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Val
 1   5

<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 389
attagtaata gtggtggtac taca 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 390
Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 391
<211> 51
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 391
gcgaagggct acttagacac atctctgatt gaggggaact ggttcgaccc c 51

<210> 392
<211> 17
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 392
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
1 5 10 15
Pro

<210> 393
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 393
aatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
aacagagtgg aggctgagga tgttggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 394
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 394

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

<210> 395
<211> 33
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 395
cagagcctcc tacatagtaa tggattcaac tat 33

<210> 396
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 396
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Phe Asn Tyr
1 5 10

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 397
ttgggttct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 398
Leu Gly Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 399
atgcagactc tacaaactcc cctcact 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 400
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 401
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 401
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgatctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaggt attagtaata gtggtggtac tacacactac 180
acagactccg tgaagggccg gttcaccatt tccagagaca attccaaaaa cacgctgtat 240
ctgcaaatta acagtctgcg agccgaggat acggccgtct attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgacccct ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 402
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 402
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
20 25 30
Val Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr His Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Ile Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
100 105 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 403
<211> 336
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 403
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttgaattgg 120
ttcctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaagtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaacatc 240
aacagagtgg aggctgagga tgttggaatt tatttctgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 404
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 404
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Lys Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile
65   70   75   80
Asn Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Phe Cys Met Gln Thr
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 405
<211> 372
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 405
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaga aactatgtca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtaata gtggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaagggctac 300
ttagacacat ctctgattga ggggaactgg ttcgacccct ggggccaggg aaccctggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 406
<211> 124
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 406
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
            20   25   30
Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Ser Asn Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

```
Ala Lys Gly Tyr Leu Asp Thr Ser Leu Ile Glu Gly Asn Trp Phe Asp
            100                 105                 110
Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 407
<211> 337
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 407
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctccta catagtaatg gattcaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcagactct acaaactccc 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaac 337

<210> 408
<211> 112
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 408
```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 409
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 409
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aagtatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaactga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggt gtatgtcgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 410
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 410
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Val Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 411
ggattcacct ttaggaagta tgcc 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 412
Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr Ala
 1   5

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 413
attagtgtta gtggtggtaa caca 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 414
Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr
 1   5

<210> 415
<211> 45
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 415
gcgaaggatc taacggatat tgtacttatg gtgtatgtcg actac 45

<210> 416
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 416
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 417
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 417
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattgac aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 418
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 419
caggatattg acaggtgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 420
Gln Asp Ile Asp Arg Trp
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 421
gctgcatcc 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 422
Ala Ala Ser
1

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 423
caacaggcta acagtttgcc gttcact 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 424
Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe Thr
1 5

<210> 425
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Tổng hợp

<400> 425
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aagtatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtt attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaactga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggt gtatgtcgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 426
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 426
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Val Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
            100   105   110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattgac aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 428
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 429
<211> 366
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 429
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagg aagtatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtgtta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaggatcta 300
acggatattg tacttatggt gtatgtcgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 430
<211> 122
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 430
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Val Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Leu Thr Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Val Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 431
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 431
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattgac aggtggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tgccgttcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 432
<211> 107
<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 432
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asp Arg Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Leu Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 433
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 433
caggttcaat tggtacagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctggtta cacttttagc aacaatggtt tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcggtt acaatggaaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
atggagttga ggactctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagatcag 300
gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtcgcc 360
tca   363

<210> 434
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 434
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn
            20   25   30
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Thr Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ala Ser
        115   120

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 435
ggttacactt ttagcaacaa tggt 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 436
Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn Gly
1 5

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 437
atcagcggtt acaatggaaa caca 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 438
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 439
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 439
gcgagagatc aggactacag taacttccac tggctcgacc cc 42

<210> 440
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 440
Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro
1 5 10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 441
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatt 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtcttagt agttggctag cctggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaactgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgctcac tttcggcggg 300
gggaccaggg tggagatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 442
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
His Ser Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ala Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 443
cagggtctta gtagttgg 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 444
Gln Gly Leu Ser Ser Trp
 1   5

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 445
tctgcatcc 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 446
Ser Ala Ser
1

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 447
caacaggcta acagtttccc gctcact 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 448
Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 449
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 449
caggttcagc tggtgcagtc tggagttgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaaga cttctggtta cacttttagc aacaatggtt tcagctgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gctgggatgg atcagcggtt acaatggaaa cacaaactat 180
gcacagaagt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag tacagcctac 240
atggagttga ggactctgag atctgacgac acggccgtct attactgtgc gagagatcag 300
gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 450
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 450
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn
20 25 30

```
Gly Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Thr Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 451
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 451
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcatt 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtcttagt agttggctag cctggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagctcct gatccattct gcatccagtt tgcaaactgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcgctctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg gaacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgctcac tttcggcggg 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 452
```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1                  5                  10                  15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
His Ser Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Ala Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 453
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 453
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cactttagc aacaatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggaaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
gactacagta acttccactg gctcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 454
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 454
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asn Asn
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gln Asp Tyr Ser Asn Phe His Trp Leu Asp Pro Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 455
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 455
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtcttagt agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac   322

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 456
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Leu Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 457
<211> 360

<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 457
caggtgaagt tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagagtc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 458
Gln Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35   40   45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 459
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 461
atatggtatg atggagataa taaa 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 462
Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys
1 5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 463
gtgagagatg cgagtatagc atctcgtttc ttggactat 39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 464
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgactca ggacattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttt caacttatta ctgtcaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 466
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly

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

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 467
caggacatta acaattat 18

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 468
Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
 1   5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 469
gctacatcc 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 470
Ala Thr Ser
 1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 471
caacagtatc atagttaccc gctcact 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 472
Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu Thr
 1   5

<210> 473
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 473
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagagtc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg gttggcaatt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
tcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgagt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 474
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Val Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
        35   40   45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ser Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 475
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgactca ggacattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttt caacttatta ctgtcaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Thr Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu
                85   90   95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 477
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggagataa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgt gagagatgcg 300
agtatagcat ctcgtttctt ggactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 478
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Asp Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Arg Asp Ala Ser Ile Ala Ser Arg Phe Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 479
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 479
gacatccaga tgacccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggacattaac aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatcatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa ac 322

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 480
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 481
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 481
gaggtgcaac tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt cacctttagc ggctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcagcatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 482
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 482

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Val Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 483
gaattcacct ttagcggcta tgcc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 484
```
Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr Ala
 1               5
```

<210> 485
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 485
attcgtggta gtggtgataa caca 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 486
```
Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr
 1               5
```

<210> 487
<211> 42
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 487
gcgagagtgt attacgattt ttgggaaggg gcttttgata tc 42

<210> 488
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 488
Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 489
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 489
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc acctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctcg ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 490
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 491

cagggtatta gcacctgg 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 492
Gln Gly Ile Ser Thr Trp
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 493
gctgcaacc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 494
Ala Ala Thr
1

<210> 495
<211> 27
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 495
caacaggcta acaatttccc gtacact 27

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 496
Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 497
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 497
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt cacctttagc ggctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtg attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcagcatc tccagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 498
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 498
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Val Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Ser Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 499
<211> 321
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 499
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc acctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctcg ccatcagcgg cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 500
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 500
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Pro

```
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 501
<211> 363
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 501
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctgaatt cacctttagc ggctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attcgtggta gtggtgataa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gagagtgtat 300
tacgattttt gggaaggggc ttttgatatc tggggccaag ggacaatggt caccgtctct 360
tca 363

<210> 502
<211> 121
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 502
```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Glu Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Arg Gly Ser Gly Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Val Tyr Tyr Asp Phe Trp Glu Gly Ala Phe Asp Ile Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 503
<211> 322
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 503
gacatccaga tgacccagtc tccatcttct gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc acctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcaaccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacaatt tcccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 504
<211> 107
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 504
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Thr Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Ala Ala Thr Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Asn Phe Pro Tyr
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 505
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 505
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca   357

<210> 506
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 506
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100   105   110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 507
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 507
ggattcacct tcagtgccta tggc 24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 508
Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly
1 5

<210> 509
<211> 24
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 509
atatggtatg atggaagtaa taaa 24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 510
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 511
<211> 36
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 511
gcgagagagg atacctctat ggttctcttt gactac 36

<210> 512
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 512
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 513
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 513
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactac 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 514
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 514
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 515
<211> 357
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 515
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt gcctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaggat 300
acctctatgg ttctctttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 516
<211> 119
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 516
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Asp Thr Ser Met Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 517
<211> 1488
<212> ADN
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 517
atgtggcaga ttgttttctt tactctgagc tgtgatcttg tcttggccgc agcctataac 60
aactttcgga agagcatgga cagcatagga aagaagcaat atcaggtcca gcatgggtcc 120
tgcagctaca ctttcctcct gccagagatg gacaactgcc gctcttcctc cagcccctac 180
gtgtccaatg ctgtgcagag ggacgcgccg ctcgaatacg atgactcggt gcagaggctg 240
caagtgctgg agaacatcat ggaaaacaac actcagtggc taatgaagct tgagaattat 300
atccaggaca acatgaagaa agaaatggta gagatacagc agaatgcagt acagaaccag 360
acggctgtga tgatagaaat agggacaaac ctgttgaacc aaacagctga gcaaacgcgg 420
aagttaactg atgtggaagc ccaagtatta aatcagacca cgagacttga acttcagctc 480
ttggaacact ccctctcgac aaacaaattg gaaaaacaga ttttggacca gaccagtgaa 540
ataaacaaat tgcaagataa gaacagtttc ctagaaaaga aggtgctagc tatggaagac 600
aagcacatca tccaactaca gtcaataaaa gaagagaaag atcagctaca ggtgttagta 660
tccaagcaaa attccatcat tgaagaacta gaaaaaaaaa tagtgactgc cacggtgaat 720
aattcagttc ttcaaaagca gcaacatgat ctcatggaga cagttaataa cttactgact 780
atgatgtcca catcaaactc agctaaggac cccactgttg ctaaagaaga acaaatcagc 840
ttcagagact gtgctgaagt attcaaatca ggacacacca caaatggcat ctacacgtta 900
acattcccta attctacaga agagatcaag gcctactgtg acatggaagc tggaggaggc 960
gggtggacaa ttattcagcg acgtgaggat ggcagcgttg attttcagag gacttggaaa 1020
gaatataaag tgggatttgg taacccttca ggagaatatt ggctgggaaa tgagtttgtt 1080
tcgcaactga ctaatcagca acgctatgtg cttaaaatac accttaaaga ctgggaaggg 1140
aatgaggctt actcattgta tgaacatttc tatctctcaa gtgaagaact caattatagg 1200
attcacctta aaggacttac agggacagcc ggcaaaataa gcagcatcag ccaaccagga 1260
aatgatttta gcacaaagga tggagacaac gacaaatgta tttgcaaatg ttcacaaatg 1320
ctaacaggag gctggtggtt tgatgcatgt ggtccttcca acttgaacgg aatgtactat 1380
ccacagaggc agaacacaaa taagttcaac ggcattaaat ggtactactg gaaaggctca 1440
ggctattcgc tcaaggccac aaccatgatg atccgaccag cagatttc 1488

<210> 518
<211> 496
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 518
Met Trp Gln Ile Val Phe Phe Thr Leu Ser Cys Asp Leu Val Leu Ala
1 5 10 15
Ala Ala Tyr Asn Asn Phe Arg Lys Ser Met Asp Ser Ile Gly Lys Lys
20 25 30
Gln Tyr Gln Val Gln His Gly Ser Cys Ser Tyr Thr Phe Leu Leu Pro
35 40 45
Glu Met Asp Asn Cys Arg Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Val Ser Asn Ala
50 55 60
Val Gln Arg Asp Ala Pro Leu Glu Tyr Asp Asp Ser Val Gln Arg Leu
65 70 75 80
Gln Val Leu Glu Asn Ile Met Glu Asn Asn Thr Gln Trp Leu Met Lys
85 90 95
Leu Glu Asn Tyr Ile Gln Asp Asn Met Lys Lys Glu Met Val Glu Ile
100 105 110
Gln Gln Asn Ala Val Gln Asn Gln Thr Ala Val Met Ile Glu Ile Gly
115 120 125
Thr Asn Leu Leu Asn Gln Thr Ala Glu Gln Thr Arg Lys Leu Thr Asp

```
    130                 135                 140
Val Glu Ala Gln Val Leu Asn Gln Thr Thr Arg Leu Glu Leu Gln Leu
145                 150                 155                 160
Leu Glu His Ser Leu Ser Thr Asn Lys Leu Glu Lys Gln Ile Leu Asp
                165                 170                 175
Gln Thr Ser Glu Ile Asn Lys Leu Gln Asp Lys Asn Ser Phe Leu Glu
            180                 185                 190
Lys Lys Val Leu Ala Met Glu Asp Lys His Ile Ile Gln Leu Gln Ser
        195                 200                 205
Ile Lys Glu Glu Lys Asp Gln Leu Gln Val Leu Val Ser Lys Gln Asn
    210                 215                 220
Ser Ile Ile Glu Glu Leu Glu Lys Lys Ile Val Thr Ala Thr Val Asn
225                 230                 235                 240
Asn Ser Val Leu Gln Lys Gln Gln His Asp Leu Met Glu Thr Val Asn
                245                 250                 255
Asn Leu Leu Thr Met Met Ser Thr Ser Asn Ser Ala Lys Asp Pro Thr
            260                 265                 270
Val Ala Lys Glu Glu Gln Ile Ser Phe Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe
        275                 280                 285
Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn
    290                 295                 300
Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly
305                 310                 315                 320
Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln
                325                 330                 335
Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu
            340                 345                 350
Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg
        355                 360                 365
Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr
    370                 375                 380
Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg
385                 390                 395                 400
Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile
                405                 410                 415
Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys
            420                 425                 430
Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp
        435                 440                 445
Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln
    450                 455                 460
Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser
465                 470                 475                 480
Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
                485                 490                 495
```

<210> 519
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 519

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

```
        115                 120                 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
    130                 135                 140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145                 150                 155                 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
                165                 170                 175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
            180                 185                 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
        195                 200                 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
    210                 215


<210> 520
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 520
Arg Asp Cys Ala Glu Ile Phe Lys Ser Gly Leu Thr Thr Ser Gly Ile
 1               5                  10                  15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
            20                  25                  30
Asp Met Asp Val Gly Gly Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln His Arg Glu
        35                  40                  45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Glu Gly
    50                  55                  60
Phe Gly Ser Pro Leu Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65                  70                  75                  80
Gln Leu Thr Gly Gln His Arg Tyr Val Leu Lys Ile Gln Leu Lys Asp
                85                  90                  95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala His Ser Leu Tyr Asp His Phe Tyr Leu Ala
            100                 105                 110
Gly Glu Glu Ser Asn Tyr Arg Ile His Leu Thr Gly Leu Thr Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Ser Asp Phe Ser Thr
    130                 135                 140
Lys Asp Ser Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145                 150                 155                 160
Ser Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
                165                 170                 175
Gln Tyr Tyr Pro Gln Lys Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
            180                 185                 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
        195                 200                 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
    210                 215


<210> 521
<211> 215
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 521
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Val
 1               5                  10                  15
Tyr Thr Leu Thr Leu Pro Asn Ser Thr Glu Glu Val Lys Ala Tyr Cys
            20                  25                  30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
        35                  40                  45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
    50                  55                  60
```

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


<210> 522
<211> 674
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 522
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
 1               5                  10                  15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
            20                  25                  30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
        35                  40                  45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
    50                  55                  60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65                  70                  75                  80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
                85                  90                  95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
            100                 105                 110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
        115                 120                 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
    130                 135                 140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145                 150                 155                 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
                165                 170                 175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
            180                 185                 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
        195                 200                 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe Gly Gly Pro Gly Glu Pro Lys Ser Cys
    210                 215                 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225                 230                 235                 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
                245                 250                 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
            260                 265                 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
        275                 280                 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
    290                 295                 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305                 310                 315                 320
```

```
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                325                 330                 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            340                 345                 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
        355                 360                 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
    370                 375                 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385                 390                 395                 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
                405                 410                 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
            420                 425                 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
        435                 440                 445
Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Pro Arg Asp Cys Ala Glu
    450                 455                 460
Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile Tyr Thr Leu Thr Phe
465                 470                 475                 480
Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys Asp Met Glu Ala Gly
                485                 490                 495
Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu Asp Gly Ser Val Asp
            500                 505                 510
Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly Phe Gly Asn Pro Ser
        515                 520                 525
Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser Gln Leu Thr Asn Gln
    530                 535                 540
Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp Trp Glu Gly Asn Glu
545                 550                 555                 560
Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser Ser Glu Glu Leu Asn
                565                 570                 575
Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr Ala Gly Lys Ile Ser
            580                 585                 590
Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr Lys Asp Gly Asp Asn
        595                 600                 605
Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu Thr Gly Gly Trp Trp
    610                 615                 620
Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly Met Tyr Tyr Pro Gln
625                 630                 635                 640
Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys Trp Tyr Tyr Trp Lys
                645                 650                 655
Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met Met Ile Arg Pro Ala
            660                 665                 670
Asp Phe
```

<210> 523
<211> 663
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

```
<400> 523
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
 1               5                  10                  15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
            20                  25                  30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
        35                  40                  45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
    50                  55                  60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65                  70                  75                  80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
                85                  90                  95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
            100                 105                 110
```

```
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
            115                 120                 125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
    130                 135                 140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145                 150                 155                 160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
                165                 170                 175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
            180                 185                 190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
        195                 200                 205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
    210                 215                 220
Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225                 230                 235                 240
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
                245                 250                 255
Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
            260                 265                 270
Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
        275                 280                 285
Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
    290                 295                 300
Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305                 310                 315                 320
Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
                325                 330                 335
Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
            340                 345                 350
Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
        355                 360                 365
Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
    370                 375                 380
Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385                 390                 395                 400
Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
                405                 410                 415
Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
            420                 425                 430
Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
        435                 440                 445
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
    450                 455                 460
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
465                 470                 475                 480
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
                485                 490                 495
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
            500                 505                 510
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
        515                 520                 525
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
    530                 535                 540
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
545                 550                 555                 560
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
                565                 570                 575
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
            580                 585                 590
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
        595                 600                 605
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
    610                 615                 620
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
625                 630                 635                 640
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
                645                 650                 655
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe
            660
```

<210> 524
<211> 448
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 524
Arg Asp Cys Ala Glu Val Phe Lys Ser Gly His Thr Thr Asn Gly Ile
 1   5   10   15
Tyr Thr Leu Thr Phe Pro Asn Ser Thr Glu Glu Ile Lys Ala Tyr Cys
            20   25   30
Asp Met Glu Ala Gly Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg Arg Glu
        35   40   45
Asp Gly Ser Val Asp Phe Gln Arg Thr Trp Lys Glu Tyr Lys Val Gly
    50   55   60
Phe Gly Asn Pro Ser Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Val Ser
65   70   75   80
Gln Leu Thr Asn Gln Gln Arg Tyr Val Leu Lys Ile His Leu Lys Asp
                85   90   95
Trp Glu Gly Asn Glu Ala Tyr Ser Leu Tyr Glu His Phe Tyr Leu Ser
            100   105   110
Ser Glu Glu Leu Asn Tyr Arg Ile His Leu Lys Gly Leu Thr Gly Thr
        115   120   125
Ala Gly Lys Ile Ser Ser Ile Ser Gln Pro Gly Asn Asp Phe Ser Thr
    130   135   140
Lys Asp Gly Asp Asn Asp Lys Cys Ile Cys Lys Cys Ser Gln Met Leu
145   150   155   160
Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly
                165   170   175
Met Tyr Tyr Pro Gln Arg Gln Asn Thr Asn Lys Phe Asn Gly Ile Lys
            180   185   190
Trp Tyr Tyr Trp Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Leu Lys Ala Thr Thr Met
        195   200   205
Met Ile Arg Pro Ala Asp Phe Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro
    210   215   220
Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225   230   235   240
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu
                245   250   255
Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro
            260   265   270
Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala
        275   280   285
Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val
    290   295   300
Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe
305   310   315   320
Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr
                325   330   335
Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu
            340   345   350
Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys
        355   360   365
Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn
    370   375   380
Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp
385   390   395   400
Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys
                405   410   415
Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly
            420   425   430
Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
        435   440   445

<210> 525
<211> 981
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 525

```
Met Asp Ser Leu Ala Ser Leu Val Leu Cys Gly Val Ser Leu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Ser Gly Thr Val Glu Gly Ala Met Asp Leu Ile Leu Ile Asn Ser Leu
            20                  25                  30
Pro Leu Val Ser Asp Ala Glu Thr Ser Leu Thr Cys Ile Ala Ser Gly
        35                  40                  45
Trp Arg Pro His Glu Pro Ile Thr Ile Gly Arg Asp Phe Glu Ala Leu
    50                  55                  60
Met Asn Gln His Gln Asp Pro Leu Glu Val Thr Gln Asp Val Thr Arg
65                  70                  75                  80
Glu Trp Ala Lys Lys Val Val Trp Lys Arg Glu Lys Ala Ser Lys Ile
                85                  90                  95
Asn Gly Ala Tyr Phe Cys Glu Gly Arg Val Arg Gly Glu Ala Ile Arg
            100                 105                 110
Ile Arg Thr Met Lys Met Arg Gln Gln Ala Ser Phe Leu Pro Ala Thr
        115                 120                 125
Leu Thr Met Thr Val Asp Lys Gly Asp Asn Val Asn Ile Ser Phe Lys
    130                 135                 140
Lys Val Leu Ile Lys Glu Glu Asp Ala Val Ile Tyr Lys Asn Gly Ser
145                 150                 155                 160
Phe Ile His Ser Val Pro Arg His Glu Val Pro Asp Ile Leu Glu Val
                165                 170                 175
His Leu Pro His Ala Gln Pro Gln Asp Ala Gly Val Tyr Ser Ala Arg
            180                 185                 190
Tyr Ile Gly Gly Asn Leu Phe Thr Ser Ala Phe Thr Arg Leu Ile Val
        195                 200                 205
Arg Arg Cys Glu Ala Gln Lys Trp Gly Pro Glu Cys Asn His Leu Cys
    210                 215                 220
Thr Ala Cys Met Asn Asn Gly Val Cys His Glu Asp Thr Gly Glu Cys
225                 230                 235                 240
Ile Cys Pro Pro Gly Phe Met Gly Arg Thr Cys Glu Lys Ala Cys Glu
                245                 250                 255
Leu His Thr Phe Gly Arg Thr Cys Lys Glu Arg Cys Ser Gly Gln Glu
            260                 265                 270
Gly Cys Lys Ser Tyr Val Phe Cys Leu Pro Asp Pro Tyr Gly Cys Ser
        275                 280                 285
Cys Ala Thr Gly Trp Lys Gly Leu Gln Cys Asn Glu Ala Cys His Pro
    290                 295                 300
Gly Phe Tyr Gly Pro Asp Cys Lys Leu Arg Cys Ser Cys Asn Asn Gly
305                 310                 315                 320
Glu Met Cys Asp Arg Phe Gln Gly Cys Leu Cys Ser Pro Gly Trp Gln
                325                 330                 335
Gly Leu Gln Cys Glu Arg Glu Gly Ile Pro Arg Met Thr Pro Lys Ile
            340                 345                 350
Val Asp Leu Pro Asp His Ile Glu Val Asn Ser Gly Lys Phe Asn Pro
        355                 360                 365
Ile Cys Lys Ala Ser Gly Trp Pro Leu Pro Thr Asn Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380
Leu Val Lys Pro Asp Gly Thr Val Leu His Pro Lys Asp Phe Asn His
385                 390                 395                 400
Thr Asp His Phe Ser Val Ala Ile Phe Thr Ile His Arg Ile Leu Pro
                405                 410                 415
Pro Asp Ser Gly Val Trp Val Cys Ser Val Asn Thr Val Ala Gly Met
            420                 425                 430
Val Glu Lys Pro Phe Asn Ile Ser Val Lys Val Leu Pro Lys Pro Leu
        435                 440                 445
Asn Ala Pro Asn Val Ile Asp Thr Gly His Asn Phe Ala Val Ile Asn
    450                 455                 460
Ile Ser Ser Glu Pro Tyr Phe Gly Asp Gly Pro Ile Lys Ser Lys Lys
465                 470                 475                 480
Leu Leu Tyr Lys Pro Val Asn His Tyr Glu Ala Trp Gln His Ile Gln
                485                 490                 495
Val Thr Asn Glu Ile Val Thr Leu Asn Tyr Leu Glu Pro Arg Thr Glu
            500                 505                 510
Tyr Glu Leu Cys Val Gln Leu Val Arg Arg Gly Glu Gly Gly Glu Gly
        515                 520                 525
His Pro Gly Pro Val Arg Arg Phe Thr Thr Ala Ser Ile Gly Leu Pro
```

```
    530                 535                 540
Pro Pro Arg Gly Leu Asn Leu Leu Pro Lys Ser Gln Thr Thr Leu Asn
545                 550                 555                 560
Leu Thr Trp Gln Pro Ile Phe Pro Ser Ser Glu Asp Asp Phe Tyr Val
                565                 570                 575
Glu Val Glu Arg Arg Ser Val Gln Lys Ser Asp Gln Gln Asn Ile Lys
            580                 585                 590
Val Pro Gly Asn Leu Thr Ser Val Leu Leu Asn Asn Leu His Pro Arg
        595                 600                 605
Glu Gln Tyr Val Val Arg Ala Arg Val Asn Thr Lys Ala Gln Gly Glu
    610                 615                 620
Trp Ser Glu Asp Leu Thr Ala Trp Thr Leu Ser Asp Ile Leu Pro Pro
625                 630                 635                 640
Gln Pro Glu Asn Ile Lys Ile Ser Asn Ile Thr His Ser Ser Ala Val
                645                 650                 655
Ile Ser Trp Thr Ile Leu Asp Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ile Thr Ile
            660                 665                 670
Arg Tyr Lys Val Gln Gly Lys Asn Glu Asp Gln His Val Asp Val Lys
        675                 680                 685
Ile Lys Asn Ala Thr Ile Ile Gln Tyr Gln Leu Lys Gly Leu Glu Pro
    690                 695                 700
Glu Thr Ala Tyr Gln Val Asp Ile Phe Ala Glu Asn Asn Ile Gly Ser
705                 710                 715                 720
Ser Asn Pro Ala Phe Ser His Glu Leu Val Thr Leu Pro Glu Ser Gln
                725                 730                 735
Ala Pro Ala Asp Leu Gly Gly Gly Lys Gly Pro Gly Glu Pro Arg Gly
            740                 745                 750
Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu
        755                 760                 765
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val
    770                 775                 780
Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
785                 790                 795                 800
Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val
                805                 810                 815
Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser
            820                 825                 830
Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met
        835                 840                 845
Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala
    850                 855                 860
Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro
865                 870                 875                 880
Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln
                885                 890                 895
Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr
            900                 905                 910
Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr
        915                 920                 925
Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu
    930                 935                 940
Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser
945                 950                 955                 960
Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser
                965                 970                 975
Arg Thr Pro Gly Lys
            980
```

<210> 526
<211> 753
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 526
```
Met Asp Ser Leu Ala Ser Leu Val Leu Cys Gly Val Ser Leu Leu Leu
 1               5                  10                  15
Ser Gly Thr Val Glu Gly Ala Met Asp Leu Ile Leu Ile Asn Ser Leu
```

```
            20                  25                  30
Pro Leu Val Ser Asp Ala Glu Thr Ser Leu Thr Cys Ile Ala Ser Gly
        35                  40                  45
Trp Arg Pro His Glu Pro Ile Thr Ile Gly Arg Asp Phe Glu Ala Leu
    50                  55                  60
Met Asn Gln His Gln Asp Pro Leu Glu Val Thr Gln Asp Val Thr Arg
65                  70                  75                  80
Glu Trp Ala Lys Lys Val Val Trp Lys Arg Glu Lys Ala Ser Lys Ile
                85                  90                  95
Asn Gly Ala Tyr Phe Cys Glu Gly Arg Val Arg Gly Glu Ala Ile Arg
            100                 105                 110
Ile Arg Thr Met Lys Met Arg Gln Gln Ala Ser Phe Leu Pro Ala Thr
        115                 120                 125
Leu Thr Met Thr Val Asp Lys Gly Asp Asn Val Asn Ile Ser Phe Lys
    130                 135                 140
Lys Val Leu Ile Lys Glu Glu Asp Ala Val Ile Tyr Lys Asn Gly Ser
145                 150                 155                 160
Phe Ile His Ser Val Pro Arg His Glu Val Pro Asp Ile Leu Glu Val
                165                 170                 175
His Leu Pro His Ala Gln Pro Gln Asp Ala Gly Val Tyr Ser Ala Arg
            180                 185                 190
Tyr Ile Gly Gly Asn Leu Phe Thr Ser Ala Phe Thr Arg Leu Ile Val
        195                 200                 205
Arg Arg Cys Glu Ala Gln Lys Trp Gly Pro Glu Cys Asn His Leu Cys
    210                 215                 220
Thr Ala Cys Met Asn Asn Gly Val Cys His Glu Asp Thr Gly Glu Cys
225                 230                 235                 240
Ile Cys Pro Pro Gly Phe Met Gly Arg Thr Cys Glu Lys Ala Cys Glu
                245                 250                 255
Leu His Thr Phe Gly Arg Thr Cys Lys Glu Arg Cys Ser Gly Gln Glu
            260                 265                 270
Gly Cys Lys Ser Tyr Val Phe Cys Leu Pro Asp Pro Tyr Gly Cys Ser
        275                 280                 285
Cys Ala Thr Gly Trp Lys Gly Leu Gln Cys Asn Glu Ala Cys His Pro
    290                 295                 300
Gly Phe Tyr Gly Pro Asp Cys Lys Leu Arg Cys Ser Cys Asn Asn Gly
305                 310                 315                 320
Glu Met Cys Asp Arg Phe Gln Gly Cys Leu Cys Ser Pro Gly Trp Gln
                325                 330                 335
Gly Leu Gln Cys Glu Arg Glu Gly Ile Pro Arg Met Thr Pro Lys Ile
            340                 345                 350
Val Asp Leu Pro Asp His Ile Glu Val Asn Ser Gly Lys Phe Asn Pro
        355                 360                 365
Ile Cys Lys Ala Ser Gly Trp Pro Leu Pro Thr Asn Glu Glu Met Thr
    370                 375                 380
Leu Val Lys Pro Asp Gly Thr Val Leu His Pro Lys Asp Phe Asn His
385                 390                 395                 400
Thr Asp His Phe Ser Val Ala Ile Phe Thr Ile His Arg Ile Leu Pro
                405                 410                 415
Pro Asp Ser Gly Val Trp Val Cys Ser Val Asn Thr Val Ala Gly Met
            420                 425                 430
Val Glu Lys Pro Phe Asn Ile Ser Val Lys Val Leu Pro Lys Pro Leu
        435                 440                 445
Asn Ala Pro Asn Val Ile Asp Thr Gly His Asn Phe Ala Val Ile Asn
    450                 455                 460
Ile Ser Ser Glu Pro Tyr Phe Gly Asp Gly Pro Ile Lys Ser Lys Lys
465                 470                 475                 480
Leu Leu Tyr Lys Pro Val Asn His Tyr Glu Ala Trp Gln His Ile Gln
                485                 490                 495
Val Thr Asn Glu Ile Val Thr Leu Asn Tyr Leu Glu Pro Arg Thr Glu
            500                 505                 510
Tyr Glu Leu Cys Val Gln Leu Val Arg Arg Gly Glu Gly Gly Glu Gly
        515                 520                 525
His Pro Gly Pro Val Arg Arg Phe Thr Thr Ala Ser Ile Gly Leu Pro
    530                 535                 540
Pro Pro Arg Gly Leu Asn Leu Leu Pro Lys Ser Gln Thr Thr Leu Asn
545                 550                 555                 560
Leu Thr Trp Gln Pro Ile Phe Pro Ser Ser Glu Asp Asp Phe Tyr Val
                565                 570                 575
Glu Val Glu Arg Arg Ser Val Gln Lys Ser Asp Gln Gln Asn Ile Lys
            580                 585                 590
Val Pro Gly Asn Leu Thr Ser Val Leu Leu Asn Asn Leu His Pro Arg
```

595 600 605
Glu Gln Tyr Val Val Arg Ala Arg Val Asn Thr Lys Ala Gln Gly Glu
610 615 620
Trp Ser Glu Asp Leu Thr Ala Trp Thr Leu Ser Asp Ile Leu Pro Pro
625 630 635 640
Gln Pro Glu Asn Ile Lys Ile Ser Asn Ile Thr His Ser Ser Ala Val
645 650 655
Ile Ser Trp Thr Ile Leu Asp Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Ile Thr Ile
660 665 670
Arg Tyr Lys Val Gln Gly Lys Asn Glu Asp Gln His Val Asp Val Lys
675 680 685
Ile Lys Asn Ala Thr Ile Ile Gln Tyr Gln Leu Lys Gly Leu Glu Pro
690 695 700
Glu Thr Ala Tyr Gln Val Asp Ile Phe Ala Glu Asn Asn Ile Gly Ser
705 710 715 720
Ser Asn Pro Ala Phe Ser His Glu Leu Val Thr Leu Pro Glu Ser Gln
725 730 735
Ala Pro Ala Asp Leu Gly Gly Gly Lys Ile Asp His His His His His
740 745 750
His

<210> 527
<211> 498
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 527
Met Thr Val Phe Leu Ser Phe Ala Phe Leu Ala Ala Ile Leu Thr His
1 5 10 15
Ile Gly Cys Ser Asn Gln Arg Arg Ser Pro Glu Asn Ser Gly Arg Arg
20 25 30
Tyr Asn Arg Ile Gln His Gly Gln Cys Ala Tyr Thr Phe Ile Leu Pro
35 40 45
Glu His Asp Gly Asn Cys Arg Glu Ser Thr Thr Asp Gln Tyr Asn Thr
50 55 60
Asn Ala Leu Gln Arg Asp Ala Pro His Val Glu Pro Asp Phe Ser Ser
65 70 75 80
Gln Lys Leu Gln His Leu Glu His Val Met Glu Asn Tyr Thr Gln Trp
85 90 95
Leu Gln Lys Leu Glu Asn Tyr Ile Val Glu Asn Met Lys Ser Glu Met
100 105 110
Ala Gln Ile Gln Gln Asn Ala Val Gln Asn His Thr Ala Thr Met Leu
115 120 125
Glu Ile Gly Thr Ser Leu Leu Ser Gln Thr Ala Glu Gln Thr Arg Lys
130 135 140
Leu Thr Asp Val Glu Thr Gln Val Leu Asn Gln Thr Ser Arg Leu Glu
145 150 155 160
Ile Gln Leu Leu Glu Asn Ser Leu Ser Thr Tyr Lys Leu Glu Lys Gln
165 170 175
Leu Leu Gln Gln Thr Asn Glu Ile Leu Lys Ile His Glu Lys Asn Ser
180 185 190
Leu Leu Glu His Lys Ile Leu Glu Met Glu Gly Lys His Lys Glu Glu
195 200 205
Leu Asp Thr Leu Lys Glu Glu Lys Glu Asn Leu Gln Gly Leu Val Thr
210 215 220
Arg Gln Thr Tyr Ile Ile Gln Glu Leu Glu Lys Gln Leu Asn Arg Ala
225 230 235 240
Thr Thr Asn Asn Ser Val Leu Gln Lys Gln Gln Leu Glu Leu Met Asp
245 250 255
Thr Val His Asn Leu Val Asn Leu Cys Thr Lys Glu Gly Val Leu Leu
260 265 270
Lys Gly Gly Lys Arg Glu Glu Glu Lys Pro Phe Arg Asp Cys Ala Asp
275 280 285
Val Tyr Gln Ala Gly Phe Asn Lys Ser Gly Ile Tyr Thr Ile Tyr Ile
290 295 300
Asn Asn Met Pro Glu Pro Lys Lys Val Phe Cys Asn Met Asp Val Asn

305 310 315 320
Gly Gly Gly Trp Thr Val Ile Gln His Arg Glu Asp Gly Ser Leu Asp
325 330 335
Phe Gln Arg Gly Trp Lys Glu Tyr Lys Met Gly Phe Gly Asn Pro Ser
340 345 350
Gly Glu Tyr Trp Leu Gly Asn Glu Phe Ile Phe Ala Ile Thr Ser Gln
355 360 365
Arg Gln Tyr Met Leu Arg Ile Glu Leu Met Asp Trp Glu Gly Asn Arg
370 375 380
Ala Tyr Ser Gln Tyr Asp Arg Phe His Ile Gly Asn Glu Lys Gln Asn
385 390 395 400
Tyr Arg Leu Tyr Leu Lys Gly His Thr Gly Thr Ala Gly Lys Gln Ser
405 410 415
Ser Leu Ile Leu His Gly Ala Asp Phe Ser Thr Lys Asp Ala Asp Asn
420 425 430
Asp Asn Cys Met Cys Lys Cys Ala Leu Met Leu Thr Gly Gly Trp Trp
435 440 445
Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn Gly Met Phe Tyr Thr Ala
450 455 460
Gly Gln Asn His Gly Lys Leu Asn Gly Ile Lys Trp His Tyr Phe Lys
465 470 475 480
Gly Pro Ser Tyr Ser Leu Arg Ser Thr Thr Met Met Ile Arg Pro Leu
485 490 495
Asp Phe

<210> 528
<211> 330
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 528
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

```
        275                 280                 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 529
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 529

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 530
<211> 327
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Tổng hợp

<400> 530

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1               5                  10                  15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65                  70                  75                  80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115                 120                 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130                 135                 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145                 150                 155                 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
                165                 170                 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            180                 185                 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
        195                 200                 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    210                 215                 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225                 230                 235                 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                245                 250                 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
            260                 265                 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        275                 280                 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
    290                 295                 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305                 310                 315                 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
                325
```

<210> 531
<211> 88
<212> PRT
<213> Người

<400> 531

```
Thr Ala Gly Lys Gln Ser Ser Leu Ile Leu His Gly Ala Asp Phe Ser
 1               5                  10                  15
Thr Lys Asp Ala Asp Asn Asp Asn Cys Met Cys Lys Cys Ala Leu Met
            20                  25                  30
Leu Thr Gly Gly Trp Trp Phe Asp Ala Cys Gly Pro Ser Asn Leu Asn
        35                  40                  45
Gly Met Phe Tyr Thr Ala Gly Gln Asn His Gly Lys Leu Asn Gly Ile
    50                  55                  60
Lys Trp His Tyr Phe Lys Gly Pro Ser Tyr Ser Leu Arg Ser Thr Thr
65                  70                  75                  80
Met Met Ile Arg Pro Leu Asp Phe
                85
```