



(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)



1-0030365

(51)⁷ C07K 16/28

(13) B

(21) 1-2015-03783

(22) 13/03/2014

(86) PCT/EP2014/054967 13/03/2014

(87) WO 2014/140180 A1 18/09/2014

(30) 61/789,325 15/03/2013 US

(45) 25/12/2021 405

(43) 25/02/2016 335A

(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT
LIMITED (GB)

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

(72) HAMBLIN, Paul Andrew (GB); LEWIS, Alan Peter (GB); WEBB, Thomas Matthew
(GB).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PROTEIN GẮN KẾT KHÁNG NGUYÊN LIÊN KẾT GEN HOẠT HÓA TẾ BÀO
BẠCH HUYẾT 3 (LAG-3), PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA PROTEIN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên mà liên kết gen hoạt hóa tế bào
bạch huyết 3 (LAG-3), và cụ thể hơn, đề cập đến các protein gắn kết kháng nguyên mà gây
ra sự suy kiệt các tế bào T đã hoạt hóa LAG-3+. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp
sản xuất và dược phẩm chứa protein này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên, cụ thể là các kháng thể mà liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết (LAG-3) và gây ra sự suy kiệt các tế bào T đã hoạt hóa biểu hiện LAG-3, các polynucleotit mã hóa các protein gắn kết kháng nguyên này, dược phẩm chứa các protein gắn kết kháng nguyên nêu trên, và sử dụng protein gắn kết kháng nguyên để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến các tế bào T gây bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gen hoạt hóa tế bào bạch huyết-3 (LAG-3) là thụ thể đồng kích thích âm tính mà điều biến sự nội cân bằng, sự tăng sinh và sự hoạt hóa tế bào T (Sierro S et al; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101). Thành viên họ chung globulin miễn dịch, LAG-3 là protein tương tự CD4 mà, giống CD4, liên kết với các phân tử MHC lớp II, nhưng có ái lực cao hơn gấp hai lần và ở vị trí cách xa CD4 (Huard B et al., (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). Ngoài việc sử dụng rất nhiều chức năng khác biệt (CD4 là phân tử đồng kích thích dương tính) hai thụ thể này cũng được điều hòa khác nhau. CD4 được biểu hiện chủ yếu trên bề mặt của tất cả các tế bào T CD4⁺ trưởng thành, với chỉ một phần nhỏ cư trú nội bào, ngược lại phần lớn các phân tử LAG-3 được giữ ở tế bào gần với trung tâm cấu tạo vi quản, và chỉ cảm ứng sự hoạt hóa tế bào T đặc hiệu kháng nguyên sau đó (Woo SR et al., (2010) Eur J Immunol 40: 1768-77). Vai trò của LAG-3 làm tác nhân điều tiết âm tính của sự đáp ứng tế bào T là trên cơ sở các nghiên cứu sử dụng chuột được gây mê LAG-3 và sử dụng các kháng thể kháng LAG-3 chẹn ở các hệ thống mẫu *in vitro* và *in vivo* (Sierro S et al., Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Hannier S et al (1998), J Immunol 161: 4058-65; Macon-Lemaitre L et al (2005), Immunology 115: 170-8; Workman CJ et al (2003), Eur J Immunol 33:970-9).

Ở bề mặt tế bào, LAG-3 được biểu hiện dưới dạng dime, là cần thiết cho sự tạo thành các vị trí liên kết MHC lớp II ổn định (Huard B et al. (1997) Proc Natl Acad Sci USA 94: 5744-9). LAG-3, ở dạng hòa tan được, cũng xuất hiện trong huyết thanh của người cho khỏe mạnh và những bệnh nhân mắc bệnh lao và ung thư (Lienhardt C et al.

(2002), Eur J Immunol 32: 1605-13; Triebel F et al (2006). Cancer Lett 235: 147-53), và dạng này có thể tương liên với số lượng tế bào T LAG-3+ (Siawaya J et al. (2008). J of Infection 56: 340-7). Thuộc tính chính của LAG-3 làm kháng nguyên đích cho tác nhân gây suy kiệt tế bào bạch huyết được gia tăng là profil biểu hiện chọn lọc tương đối của nó khi so với các tác nhân khác hiện có trong quá trình lâm sàng, tức là, Campath™ (các tế bào T/B), Amevive (chủ yếu là các tế bào T CD45RO+) hoặc Rituxan (các tế bào B). Vài phân tử đã được xác định như các gen đánh dấu được kéo dài liên tục của quá trình hoạt hóa tế bào T *in vivo* ở người. Các phân tử này bao gồm LAG-3, OX40, MHC lớp II, CD69, CD38, ICOS và CD40L. Tuy nhiên, khác với LAG-3 và OX40, phần lớn các phân tử này cũng được biểu hiện chủ yếu trên các vùng T tự nhiên của người hoặc trên các loại tế bào khác. LAG-3 được biểu hiện với tỷ lệ nhỏ của các tế bào T ở người khỏe mạnh (theo lý thuyết 1-4%), và với tỷ lệ tương tự của các tế bào NK (Baixeras E et al. (1992), J Exp Med 176: 327-37; Huard B et al (1994), Immunogenetics 39: 213-7). Sau khi hoạt hóa bằng kháng CD3, theo lý thuyết 30-80% của cả các tế bào CD4+ và CD8+ T biểu hiện LAG-3 trong 24 đến 48 giờ; tỷ lệ phần trăm này được gia tăng với sự có mặt của IL2, IL7 và IL12 (Sierro S et al, Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101; Bruniquel D et al (1998), Immunogenetics 48: 116-24). Sau khi kích thích đặc hiệu kháng nguyên bằng kháng nguyên thu được (tức là biến độc tố CMV hoặc Tetanus), phần lớn các tế bào T đã hoạt hóa là LAG-3+. Ngoài ra, ở người, LAG-3 được biểu hiện trên tiểu quần thể (1-10%) của các vùng CD4+ CD25+ FoxP3+ T trong máu người khỏe mạnh. Quần thể này xuất hiện có chức năng ức chế *in vitro* bởi cơ chế tiếp xúc tế bào và cơ chế phụ thuộc IL10 và do vậy có thể biểu hiện một quần thể gồm các vùng T cảm ứng hoặc tự nhiên mới được hoạt hóa [Camisaschi C, Casati C, Rini F et al. (2010). Sự biểu hiện LAG-3 là để chỉ tập hợp con của các tế bào T điều hòa CD4+CD25highFox3P + mà được mở rộng ở các vị trí khối u. J. Immunol 184: 6545-51). LAG-3 đã được phát hiện ở các loại tế bào khác của dòng tạo máu, như các tế bào đuôi gai thuộc tế bào plasma, các tế bào B, và các tế bào NKT, nhưng chỉ ở chuột, và hầu như là sau khi hoạt hóa (Sierro S, Romero P & Speiser D; Expert Opin. Ther. Targets (2010) 15: 91-101).

Sự suy kiệt các tế bào T LAG-3+ có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn viêm-miễn dịch bắt nguồn từ tế bào T. Ở các bệnh tự miễn mà phần lớn các tế bào tự phản ứng được hoạt hóa mạn tính bởi cùng loại kháng nguyên ở vị trí

bị bệnh và/hoặc tái tuần hoàn ở ngoại biên, diễn biến ngăn của sự làm suy kiệt protein gắn kết kháng nguyên có thể làm suy kiệt có chọn lọc kho tế bào T tự miễn này tạo ra sự thuyên giảm trong thời gian dài. Tiền đề của phương pháp này đã được giải thích bằng kháng thể làm suy kiệt lympho bào-pan CampathTM, trong đó liều tiêm duy nhất 12mg làm giảm tỷ lệ tái phát khoảng 74% so với việc điều trị chuẩn trong thử nghiệm bệnh xơ cứng rải rác (The CAMMS223 Trial Investigators (2008), N Engl J Med. 359:1786-801). Do sự biểu hiện của LAG-3 chọn lọc hơn so với CD52, đích của CampathTM, sự tác động đối với kho có các vùng T tự nhiên và tế bào nhớ T pha nghỉ và chưa qua thí nghiệm sẽ bị giảm. Điều này được mong chờ tạo ra sự cải thiện chỉ số trị liệu, duy trì hiệu lực, nhưng làm giảm nguy cơ nhiễm trùng và ác tính cũng như khởi phát sự tự miễn liên quan đến CampathTM. Ngoài ra, ở mẫu nhận liều quyết định tuberculin ở da của khỉ đầu chó, kháng thể khảm IMP731 đích LAG-3 gây ra sự suy kiệt các tế bào T LAG-3+, ở vùng ngoại biên lẫn ở vị trí nhận liều quyết định ở da, dẫn đến sự giảm đáp ứng khi nhận liều quyết định tuberculin ở da (Poirier N et al. (2011), Clin Exp Immunol 164: 265-74). Trong nghiên cứu tiếp theo, kháng thể đa dòng LAG-3 làm suy kiệt các tế bào T lọc LAG-3+ từ sự dị ghép tim chuột và kéo dài sự sống của các mảnh ghép này (Haudebourg T et al. (2007), Transplantation 84: 1500-1506).

Có nhu cầu về các protein gắn kết kháng nguyên trong lĩnh vực này, cụ thể là các kháng thể nhân hóa, mà liên kết LAG-3 và gây ra sự loại bỏ các tế bào T đã hoạt hóa LAG-3+, và có thể có ích trong việc điều trị các bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE-systemic lupus erythematosus), hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh viêm gan tự miễn; các bệnh nhiễm trùng, các bệnh dị ứng và ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất protein gắn kết kháng nguyên liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3 (LAG-3), phương pháp sản xuất và dược phẩm chứa protein này.

Sáng chế đề cập đến protein gắn kết kháng nguyên, như các kháng thể nhân hóa, mà liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3 (LAG-3) và có thể gây ra sự suy kiệt các tế bào T đã hoạt hóa LAG-3+. Cụ thể hơn, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng

chế có thể bao gồm CDRL1, CDRL2 và CDRL3 của SEQ ID số 5.

Protein gắn kết kháng nguyên được mô tả trong bản mô tả này hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến các tế bào T gây bệnh, ví dụ các bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh viêm gan tự miễn; các bệnh nhiễm trùng, các bệnh dị ứng và ung thư. Do vậy, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và tùy ý một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dùng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Kháng thể liên kết LAG-3 biểu hiện EL4 (A) và các tế bào T CD3⁺ người đã hoạt hóa (B). Synagis, kháng thể đơn dòng kháng lại đích không liên quan, được sử dụng làm đối chứng âm.

Fig. 2: Hiệu quả của kháng thể H5L7BW được afucosyl hóa được sử dụng theo đường phúc mạc trên các PBMC người được hoạt hóa, được sử dụng cùng lúc được thu từ khoang bụng 24 giờ sau khi tiêm. A) Định lượng các tế bào T CD4⁺LAG-3⁺ và CD8⁺LAG-3⁺ người 24 giờ sau khi cùng sử dụng 1×10^7 PBMC người đã hoạt hóa và 5mg/kg kháng thể đối chứng, H5L7BW hoặc CampathTM (Thể cho A: Đối chứng n=2; H5L7BW n=2, MabCampath n=1; Thể cho B: Đối chứng n=2; H5L7BW n=3, CampathTM n=2). B) Định lượng toàn bộ tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ (*p<0,001).

Fig. 3: Hiệu quả của kháng thể H5L7BW được afucosyl hóa và biến thể được gia tăng phi ADCC H5L7 của nó trên các PBMC người đã hoạt hóa cùng được sử dụng theo đường trong phúc mạc và được thu lấy từ khoang phúc mạc 5 giờ sau khi tiêm. A) Định lượng các tế bào T CD4⁺LAG-3⁺ và CD8⁺LAG-3⁺ người 5 giờ sau khi cùng sử dụng 1×10^7 PBMC người đã hoạt hóa và 5mg/kg kháng thể đối chứng, H5L7BW hoặc H5L7 (n=3 cho mỗi nhóm). B) Định lượng toàn bộ tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ (*p<0,001).

Fig. 4: Hiệu quả của kháng thể H5L7BW được afucosyl hóa được sử dụng trong tĩnh mạch 18 giờ trước khi sử dụng các PBMC đã hoạt hóa người vào trong phúc mạc của chuột SCID. A) Định lượng các tế bào CD4⁺LAG-3⁺ và CD8⁺LAG-3⁺T người 5 giờ sau khi tiêm PBMC người đã hoạt hóa theo đường trong phúc mạc với lượng 5×10^6 (n=1 cho mỗi nhóm) hoặc 1×10^7 O/N (n=4 cho mỗi nhóm). B) Định lượng toàn bộ tế bào T

CD4⁺ và CD8⁺. 5mg/kg H5L7BW hoặc kháng thể đối chứng được tiêm vào trong tĩnh mạch 18 giờ trước khi tiêm PBMC người đã hoạt hóa. (*p<0,001, # p=0,0052).

Fig. 5: Hiệu quả của H5L7BW, H5L7 hoặc IMP731 (5mg/kg) được sử dụng theo đường tĩnh mạch 18 giờ trước khi sử dụng PBMC người đã hoạt hóa vào trong phúc mạc của chuột SCID. A) Định lượng các tế bào CD4⁺LAG-3⁺ và CD8⁺LAG-3⁺T người 5 giờ sau khi tiêm theo đường trong phúc mạc 1×10^7 (n=4 cho mỗi nhóm) PBMC người đã hoạt hóa. 5mg/kg H5L7BW, H5L7, IMP731 hoặc kháng thể đối chứng được tiêm vào trong tĩnh mạch 18 giờ trước khi tiêm PBMC của người. B) Định lượng toàn bộ tế bào T CD4⁺ và CD8⁺. 5mg/kg các kháng thể làm suy kiệt LAG-3 hoặc kháng thể đối chứng được tiêm vào trong tĩnh mạch 18 giờ trước khi tiêm PBMC người đã hoạt hóa. (*p<0,001).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các protein gắn kết kháng nguyên mà liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3 (LAG-3), và cụ thể hơn là đề cập đến các protein gắn kết kháng nguyên mà có thể gây ra sự suy kiệt các tế bào T LAG-3⁺ đã hoạt hóa.

Thuật ngữ “protein gắn kết kháng nguyên” như được sử dụng ở đây đề cập đến các kháng thể và các mảnh của nó mà có khả năng liên kết với LAG-3. Trừ phi có quy định khác, thuật ngữ “LAG-3” như được sử dụng ở đây đề cập đến gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3. Thuật ngữ “LAG-3” bao gồm trong phạm vi của nó, nhưng không bị giới hạn ở LAG-3 được biểu hiện dưới dạng dime trên bề mặt của, ví dụ, các tế bào T đã hoạt hóa, các tế bào NK và các tế bào B (cũng đã biết trong lĩnh vực này là, ví dụ, CD223) và dạng tan được của LAG-3 được tìm thấy, ví dụ, trong huyết thanh người, ở đây được gọi là “sLAG-3”. Trừ phi có quy định khác, việc nhắc đến “sLAG-3” và “LAG-3” là đề cập đến các polypeptit người. Theo phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên có khả năng liên kết dạng của LAG-3 được biểu hiện dưới dạng dime trên bề mặt của, ví dụ, các tế bào T đã hoạt hóa, các tế bào NK và các tế bào T (cũng đã biết trong lĩnh vực này là, ví dụ, CD223). Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các protein gắn kết kháng nguyên mà có khả năng liên kết LAG-3 được biểu hiện trên các tế bào T đã hoạt hóa và có thể gây ra sự suy kiệt các tế bào T đã hoạt hóa này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên có khả năng liên kết LAG-3 và chứa CDRL1 từ SEQ ID No. 5, trong đó vị trí 27E là prolin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa

CDRL1 của SEQ ID NO. 1.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên mà có khả năng liên kết LAG-3 và chứa CDRL1 từ SEQ ID NO.5, trong đó protein gắn kết kháng nguyên còn chứa CDRL2 và/hoặc CDRL3 từ SEQ ID NO. 5, hoặc biến thể CDR của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên còn chứa CDRL2 của SEQ ID NO. 2 và/hoặc CDRL3 của SEQ ID NO. 3 hoặc biến thể CDR của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên mà có khả năng liên kết LAG-3 và chứa CDRL1, CDRL2 và CDRL3 từ SEQ ID NO.5.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa một hoặc nhiều CDRH1, CDRH2 và CDRH3, hoặc biến thể CDR của chúng, từ SEQ ID NO. 10.

Theo khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm CDRL1, CDRL2 và CDRL3 từ SEQ ID NO:5, và CDRH1, CDRH2 và CDRH3 từ SEQ ID NO:10.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm một hoặc nhiều CDR, hoặc biến thể CDR của nó, được chọn từ nhóm bao gồm CDRH1 của SEQ ID NO. 6, CDRH2 của SEQ ID NO. 7 và CDRH3 của SEQ ID NO. 8.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm các CDR sau đây:

CDRL1: SEQ ID NO. 1

CDRL2: SEQ ID NO. 2

CDRL3: SEQ ID NO. 3

CDRH1: SEQ ID NO. 6

CDRH2: SEQ ID NO. 7

CDRH3: SEQ ID NO. 8.

Theo khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên chứa chuỗi nhẹ biến đổi bao gồm CDRL1, CDRL2 và CDRL3 từ SEQ ID NO:5, và chuỗi nặng biến

đôi bao gồm CDRH1, CDRH2 và CDRH3 từ SEQ ID NO:10.

Theo khía cạnh cụ thể, protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể nhân hóa, tùy ý là IgG.

Thuật ngữ “CDR” như được sử dụng ở đây đề cập đến các trình tự axit amin vùng xác định bổ trợ của protein gắn kết kháng nguyên. Đây là các vùng siêu biến của các chuỗi nặng và nhẹ của globulin miễn dịch. Có ba CDR chuỗi nặng và ba CDR chuỗi nhẹ (hoặc các vùng CDR) ở phần biến đổi của globulin miễn dịch.

Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ rằng có các quy ước đánh số khác nhau cho các trình tự CDR; Chothia (Chothia et al. (1989) Nature 342: 877-883), Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath) và Contact (University College London). Vùng chồng lặp tối thiểu sử dụng ít nhất hai trong số các quy ước đánh số Kabat, Chothia, AbM và các phương pháp tiếp xúc có thể được xác định để đưa ra “đơn vị liên kết tối thiểu”. Đơn vị liên kết tối thiểu có thể là một phần nhỏ của CDR. Cấu trúc và sự gấp nếp protein của kháng thể có thể có nghĩa là các gốc còn lại được coi là một phần của trình tự CDR và được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Trừ phi có quy định khác và/hoặc không có mặt trình tự xác định cụ thể, việc nhắc đến “CDR”, “CDRL1”, “CDRL2”, “CDRL3”, “CDRH1”, “CDRH2”, “CDRH3” trong bản mô tả này đề cập đến các trình tự axit amin được đánh số theo quy ước bất kỳ đã biết được xác định ở bảng 1. Theo phương án cụ thể, quy ước đánh số được sử dụng là quy ước Kabat. Việc nhắc đến “vị trí 27E” trong bản mô tả này là đến axit amin có mặt ở vị trí 27E trong vùng biến đổi chuỗi nhẹ được xác định bằng cách sử dụng quy ước đánh số Kabat. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng vị trí này có vị trí tương đương theo các quy ước đã biết khác, như, ví dụ, Chothia trong đó vị trí 27E là tương đương với vị trí 30B.

Bảng 1 dưới đây thể hiện một định nghĩa sử dụng từng quy ước đánh số cho mỗi CDR hoặc đơn vị liên kết. Cần lưu ý rằng một số định nghĩa CDR có thể thay đổi phụ thuộc vào sự công bố riêng được sử dụng.

Bảng 1

	Kabat CDR	Chothia CDR	AbM CDR	CDR tiếp xúc	Đơn vị liên kết tối thiểu
H1	31-35/35A/ 35B	26-32/33/34	26-35/35A/35B	30-35/35A/35B	31-32
H2	50-65	52-56	50-58	47-58	52-56
H3	95-102	95-102	95-102	93-101	95-101
L1	24-34	24-34	24-34	30-36	30-34
L2	50-56	50-56	50-56	46-55	50-55
L3	89-97	89-97	89-97	89-96	89-96

Thuật ngữ “biến thể CDR” như được sử dụng ở đây đề cập đến CDR mà đã được biến đổi bởi ít nhất một, ví dụ 1, 2 hoặc 3, sự thế đoạn, sự mất đoạn hoặc sự thêm đoạn axit amin, trong đó protein gắn kết kháng nguyên được cải biến chứa biến thể CDR gần như giữ lại các đặc tính sinh học của protein gắn kết kháng nguyên trước khi cải biến. Mỗi CDR mà có thể được cải biến có thể được cải biến một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với CDR khác. Theo một khía cạnh, sự cải biến là sự thế đoạn, cụ thể là sự thế đoạn bảo toàn, ví dụ như được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2

Mạch bên	Thành phần
Kỵ nước	Met, Ala, Val, Leu, Ile
Ưa nước trung tính	Cys, Ser, Thr
Có tính axit	Asp, Glu
Có tính kiềm	Asn, Gln, His, Lys, Arg
Các gốc mà ảnh hưởng đến sự định hướng chuỗi	Gly, Pro
Thơm	Trp, Tyr, Phe

Ví dụ, ở CDR biến thể, các gốc axit amin của đơn vị liên kết tối thiểu có thể duy trì nguyên trạng, nhưng các gốc bên sườn mà chứa CDR như một phần của (các) định nghĩa Kabat hoặc Chothia có thể được thế bằng gốc axit amin bảo toàn.

Các protein gắn kết kháng nguyên này bao gồm các CDR cải biến hoặc các đơn vị liên kết tối thiểu như được mô tả ở trên có thể được gọi là “các biến thể CDR chức năng” hoặc “các biến thể đơn vị liên kết chức năng”.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể có khả năng liên kết sLAG-3. Theo một khía cạnh, hằng số phân ly cân bằng (KD) của tương tác protein gắn kết kháng nguyên-sLAG-3 là bằng hoặc nhỏ hơn 10nM, như bằng hoặc nhỏ hơn 1nM,

ví dụ nằm trong khoảng từ 1pM đến 300, 400, 500pM hoặc nằm trong khoảng từ 500pM đến 1nM. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng trị số KD càng nhỏ thì liên kết càng mạnh. Mỗi quan hệ tương hỗ của KD (tức là, $1/KD$) là hằng số kết hợp cân bằng (KA) có đơn vị M^{-1} . Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rằng trị số KA càng lớn thì liên kết càng mạnh.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà có khả năng liên kết LAG-3 tái tổ hợp có KD nhỏ hơn 1nM, ví dụ nằm trong khoảng từ 1pM đến 300pM, nếu được xác định bằng phương pháp phân tích cộng hưởng Plasmon bề mặt Biacore™ sử dụng các vùng ngoại bào LAG-3 tái tổ hợp của khí cynomolgus macaque hoặc người (các ECD) của các SEQ ID NO:51 và 52.

Ngoài ra, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể có khả năng liên kết LAG-3 được biểu hiện trên, ví dụ, các tế bào EL4 hoặc các tế bào CD3+ T người đã hoạt hóa.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể làm suy kiệt các tế bào T LAG-3+ đã hoạt hóa, cụ thể là, các tế bào T CD4+LAG-3+ và CD8+LAG-3+. Sự suy kiệt của các tế bào LAG-3+ T có thể xảy ra bởi, ví dụ, hoạt tính gây độc tế bào do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC-antigen dependent cell mediated cytotoxic) gây ra và/hoặc hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC_complement-dependent cytotoxic).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà có khả năng gây ra sự suy kiệt các tế bào T người CD8 LAG-3+ và/hoặc CD4 đặc hiệu kháng nguyên lớn hơn 40% bởi ADCC trong thử nghiệm *in-vitro* sử dụng các tế bào T nguyên thủy người.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên mà, ở nồng độ 0,1µg/mL, có khả năng gây ra sự suy kiệt lớn hơn 50% trong thử nghiệm ADCC *in vitro* sử dụng các tế bào EL4 biểu hiện LAG-3 được đánh dấu europi làm tế bào đích và các PBMC người làm tế bào tác động, trong đó tỷ lệ tế bào tác động : tế bào đích là không lớn hơn 50:1 và thử nghiệm này hoạt động trong thời gian 2 giờ. % phân giải tế bào được tính dựa trên sự giải phóng europi khỏi các tế bào EL4 biểu hiện LAG-3.

Sự tương tác giữa các vùng hằng định của protein gắn kết kháng nguyên và các thụ thể Fc khác (FcR) kể cả FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) và FcγRIII (CD16) được cho

là gây ra các chức năng tác động, như ADCC và CDC, của protein gắn kết kháng nguyên. Các tác dụng sinh học quan trọng có thể là hậu quả của chức năng tác động. Thông thường, khả năng gây ra chức năng tác động cần sự liên kết của protein gắn kết kháng nguyên với kháng nguyên và không phải tất cả các protein gắn kết kháng nguyên đều gây ra chức năng tác động.

Chức năng tác động có thể được đo theo một số cách thức bao gồm, ví dụ, thông qua sự liên kết của protein gắn kết kháng nguyên, ví dụ kháng thể, theo sáng chế nhờ Fc γ RIII với các tế bào giết tự nhiên hoặc qua sự liên kết của Fc γ RI với bạch cầu đơn nhân to/đại thực bào để đo chức năng tác động ADCC. Ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được đánh giá về chức năng tác động ADCC ở thử nghiệm tế bào giết tự nhiên. Các ví dụ về các thử nghiệm này có thể được tìm thấy trong tài liệu Shields et al, 2001 The Journal of Biological Chemistry, Vol. 276, p6591-6604; Chappel et al, 1993 The Journal of Biological Chemistry, Vol 268, p25124-25131; Lazar et al, 2006 PNAS, 103; 4005-4010.

Các ví dụ về các thử nghiệm để xác định chức năng CDC bao gồm các thử nghiệm được đề cập trong 1995 J Imm Meth 184:29-38.

Theo một khía cạnh của sáng chế, protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể.

Thuật ngữ “kháng thể” như được sử dụng ở đây để chỉ các phân tử có vùng giống globulin miễn dịch và bao gồm các kháng thể đơn dòng (ví dụ IgG, IgM, IgA, IgD hoặc IgE), kháng thể tái tổ hợp, kháng thể đa dòng, kháng thể khảm, kháng thể nhân hóa, kháng thể đặc hiệu kép và kháng thể dị liên hợp; vùng biến đổi đơn (ví dụ, VL), kháng thể miền (dAb®), các mảnh gắn kết kháng nguyên, các mảnh tác động miễn dịch, Fab, F(ab')₂, Fv, Fv liên kết disulphua, Fv chuỗi đơn, kháng thể đa hiệu cấu dạng kín, scFv liên kết disulphua, các đoạn biến đổi chuỗi đơn (diabodies), TANDABSTTM, v.v., và các phiên bản biến đổi của bất kỳ trong số các dạng nêu trên (về tóm tắt các dạng “kháng thể” thay thế khác, xem tài liệu Holliger and Hudson, Nature Biotechnology, 2005, Vol 23, No. 9, 1126-1136). Các dạng kháng thể thay thế khác bao gồm các khung thích hợp khác trong đó một hoặc nhiều CDR của các phân tử bất kỳ theo bản mô tả có thể được bố trí trên khung hoặc sườn protein phi globulin miễn dịch thích hợp, như ái thể, khung SpA, vùng thụ thể LDL lớp A, avime (xem, ví dụ, công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301) hoặc vùng EGF.

Theo khía cạnh khác, protein gắn kết kháng nguyên là kháng thể nhân hóa.

"Kháng thể nhân hóa" dùng để chỉ loại kháng thể đã xử lý có các CDR của nó thu được từ globulin miễn dịch thể cho không phải người, các phần thu được từ globulin miễn dịch còn lại của phân tử thu được từ một (hoặc nhiều) globulin miễn dịch người. Ngoài ra, các gốc mang khung có thể được thay đổi để bảo toàn ái lực liên kết (xem, ví dụ, Queen et al., Proc. Natl Acad Sci USA, 86:10029-10032 (1989), Hodgson et al., Bio/Technology, 9:421 (1991)). Kháng thể thụ thể người thích hợp có thể là kháng thể được chọn từ cơ sở dữ liệu thông thường, ví dụ, cơ sở dữ liệu KABAT®, cơ sở dữ liệu Los Alamos, và cơ sở dữ liệu Protein Thụ Sỡ, theo sự tương đồng với các trình tự nucleotit và axit amin của kháng thể thể cho. Kháng thể người khác biệt ở chỗ tương đồng với các khung của kháng thể thể cho (trên cơ sở axit amin) có thể là thích hợp để tạo ra vùng hằng định chuỗi nặng và/hoặc vùng khung biến đổi chuỗi nặng để chèn các CDR thể cho. Kháng thể thụ thể thích hợp có khả năng tạo các vùng khung không đổi chuỗi nhẹ hoặc các vùng khung biến đổi chuỗi nhẹ có thể được chọn theo cách tương tự. Cần lưu ý rằng các chuỗi nặng và nhẹ có kháng thể thụ thể không nhất thiết phải bắt nguồn từ cùng một kháng thể thụ thể. Tình trạng kỹ thuật mô tả một số cách thức tạo ra các kháng thể nhân hóa – xem, ví dụ EP-A-0239400 và EP-A-054951.

Theo một khía cạnh nữa, kháng thể nhân hóa có vùng hằng định kháng thể người là IgG1, ví dụ, vùng hằng định chuỗi nặng của SEQ ID No. 46.

Cần hiểu rằng sáng chế còn đề xuất các kháng thể nhân hóa mà bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ của SEQ ID NO. 5 hoặc trình tự chuỗi nhẹ giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự chuỗi nhẹ bất kỳ của SEQ ID NO. 5 và b) trình tự chuỗi nặng của SEQ ID NO. 10 hoặc trình tự chuỗi nặng giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự chuỗi nặng bất kỳ của SEQ ID NO. 10.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể nhân hóa bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ giống ít nhất 90% với SEQ ID NO. 5, và b) trình tự chuỗi nặng giống ít nhất 90% với SEQ ID NO. 10.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kháng thể nhân hóa, mà bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ giống ít nhất 95% với SEQ ID NO. 5, và b) trình tự chuỗi nặng giống ít nhất 95% với SEQ ID NO. 10.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể nhân hóa, mà bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ giống ít nhất 97% với SEQ ID NO. 5, và b) trình tự chuỗi nặng giống ít nhất 97% với SEQ ID NO. 10.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất kháng thể nhân hóa, mà bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ của SEQ ID NO. 5, và b) trình tự chuỗi nặng của SEQ ID NO. 10.

Cần hiểu rằng sáng chế cũng đề xuất các kháng thể nhân hóa mà bao gồm a) trình tự chuỗi nhẹ của SEQ ID NO. 35 hoặc trình tự chuỗi nhẹ giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự bất kỳ của SEQ ID NO. 35 và b) trình tự chuỗi nặng của SEQ ID NO. 36 hoặc trình tự chuỗi nặng giống ít nhất 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99% với trình tự bất kỳ của SEQ ID NO. 36.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các protein gắn kết kháng nguyên bao gồm CDRL1-L3 và CDRH1-H3 của SEQ ID NO: 35 và 36.

Đối với các trình tự nucleotit và axit amin, thuật ngữ “giống” hoặc “đồng nhất” dùng để chỉ mức độ đồng nhất giữa hai axit nucleic hoặc hai trình tự axit amin khi được sắp hàng một cách tối ưu và so với các đoạn xen hoặc đoạn mất thích hợp.

Tỷ lệ phần trăm đồng nhất giữa hai trình tự là chức năng của một số vị trí giống nhau được chia sẻ bởi các trình tự này (tức là, % đồng nhất = số lượng các vị trí giống nhau/tổng số vị trí nhân với 100), xét đến số lượng các khoảng trống, và độ dài của mỗi khoảng trống, mà sự sắp hàng tối ưu của hai trình tự cần được đưa vào. Việc so sánh các trình tự và sự xác định phần trăm độ đồng nhất giữa hai trình tự có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuật toán toán học, như được mô tả dưới đây.

Phần trăm độ đồng nhất giữa trình tự axit nucleic được truy vấn và trình tự axit nucleic đích là giá trị “đồng nhất”, được biểu hiện bằng phần trăm, mà được tính theo thuật toán BLASTN khi trình tự axit nucleic đích có sự bao trùm 100% so với trình tự axit nucleic truy vấn sau khi tiến hành sự sắp hàng BLASTN theo cặp. Các sự sắp hàng BLASTN theo cặp giữa trình tự axit nucleic truy vấn và trình tự axit nucleic đích được thực hiện bằng cách sử dụng các sự thiết lập mặc định của thuật toán BLASTN trên website của National Center for Biotechnology Institute với bộ lọc cho các vùng có độ phức tạp thấp được tắt. Quan trọng là, trình tự axit nucleic truy vấn có thể được mô tả bởi trình tự axit nucleic được xác định trong một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ ở đây.

Phần trăm đồng nhất giữa trình tự axit amin truy vấn và trình tự axit amin đích là giá trị “đồng nhất”, được thể hiện dưới dạng phần trăm, được tính bằng thuật toán BLASTP nếu trình tự axit amin đích có sự bao trùm 100% giống với trình tự axit amin truy vấn sau khi tiến hành sự sắp hàng BLASTP theo cặp. Sự sắp hàng BLASTP theo cặp giữa trình tự axit amin truy vấn và trình tự axit amin đích được tiến hành bằng cách sử dụng các thiết lập mặc định của thuật toán BLASTP trên website của National Center for Biotechnology Institute với bộ lọc cho các vùng có độ phức tạp thấp được tắt. Quan trọng là, trình tự axit amin truy vấn có thể được mô tả bởi trình tự axit amin được xác định ở một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ ở đây.

Sản xuất

Các protein gắn kết kháng nguyên, ví dụ các kháng thể, như các kháng thể nhân hóa theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách chuyển nhiễm tế bào chủ với vector biểu hiện bao gồm (các) trình tự mã hóa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế. Vector biểu hiện hoặc plasmid tái tổ hợp được tạo ra bằng cách cho các trình tự mã hóa protein gắn kết kháng nguyên khi đang hoạt động kết hợp với các trình tự kiểm soát điều hòa thông thường có khả năng kiểm soát sự sao chép và sự biểu hiện trong, và/hoặc tiết ra từ, tế bào chủ. Các chuỗi điều hòa bao gồm các trình tự gen khởi đầu, ví dụ, gen khởi đầu CMV, và các chuỗi tín hiệu mà có thể thu được từ các kháng thể đã biết khác. Tương tự, vector biểu hiện thứ hai có thể được tạo ra có chuỗi ADN mã hóa chuỗi nặng hoặc nhẹ chứa protein gắn kết kháng nguyên bổ thể. Theo các phương án cụ thể, vector biểu hiện thứ hai này giống với vector biểu hiện thứ nhất ngoại trừ phạm vi trình tự mã hóa và các gen đánh dấu thích hợp có liên quan, để đảm bảo đến mỗi chuỗi polypeptit được biểu hiện theo chức năng nhiều nhất có thể. Theo cách khác, các trình tự mã hóa chuỗi nặng và nhẹ cho protein gắn kết kháng nguyên có thể nằm trên một vector duy nhất.

Tế bào chủ đã chọn được đồng chuyển nhiễm bằng các phương pháp thông thường với cả vector thứ nhất và thứ hai (hoặc được chuyển nhiễm một cách đơn giản bởi một vector duy nhất) để tạo ra tế bào chủ được chuyển nhiễm của sáng chế bao gồm cả các chuỗi nặng và nhẹ tái tổ hợp hoặc các chuỗi nặng và nhẹ tổng hợp. Tế bào đã chuyển nhiễm sau đó được nuôi cấy bằng các kỹ thuật thông thường để tạo ra protein gắn kết kháng nguyên được thiết kế theo sáng chế. Protein gắn kết kháng nguyên mà bao gồm sự kết hợp cả chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ tái tổ hợp được tách khỏi môi trường nuôi cấy bằng thử nghiệm thích hợp như ELISA hoặc RIA. Các kỹ thuật tương

tự thông thường có thể được sử dụng để tạo ra các protein gắn kết kháng nguyên khác.

Các vector thích hợp để tách dòng và tách dòng phụ được sử dụng trong các phương pháp và quá trình tạo ra các chế phẩm của sáng chế có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, hàng loạt pUC thông thường của các vector tách dòng có thể được sử dụng. Một vector, pUC19, hiện có bán từ các nhà cung cấp như Amersham (Buckinghamshire, United Kingdom) hoặc Pharmacia (Uppsala, Sweden). Ngoài ra, vector bất kỳ mà có khả năng sao chép, có nhiều vị trí tách dòng và các gen có thể chọn (ví dụ, kháng kháng thể), và thao tác dễ dàng có thể được sử dụng để tách dòng. Như vậy, việc lựa chọn vector tách dòng không phải là yếu tố giới hạn trong sáng chế.

Các vector biểu hiện cũng có thể đặc trưng bởi các gen lựa chọn để khuếch đại sự biểu hiện của các chuỗi ADN khác loại, ví dụ, gen dihydrofolat reductaza của động vật có vú (DHFR-dihydrofolate reductase). Các chuỗi vector được ưu tiên khác bao gồm chuỗi tín hiệu poly A, như từ hormone sinh trưởng của bò (BGH) và trình tự gen khởi đầu betaglobin (betaglobin). Các vector biểu hiện hữu ích ở đây có thể được tổng hợp bằng các kỹ thuật đã biết đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các thành phần của các vector như vậy, ví dụ, các replicon (đơn vị sao chép), gen chọn lọc, các gen tăng cường, các gen khởi đầu, các chuỗi tín hiệu và tương tự, có thể thu được từ các nguồn trên thị trường hoặc các nguồn tự nhiên hoặc được tổng hợp bằng các quy trình đã biết để sử dụng nhằm biểu hiện và/hoặc tiết sản phẩm của ADN tái tổ hợp ở vật chủ được chọn. Các vector biểu hiện thích hợp khác mà trong đó nhiều loại đã biết trong lĩnh vực này đối với sự biểu hiện ở động vật có vú, vi khuẩn, côn trùng, nấm men và nấm cũng có thể được chọn nhằm mục đích này.

Sáng chế cũng bao gồm dòng tế bào được chuyển nhiễm plasmit tái tổ hợp chứa các trình tự mã hóa của các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế. Các tế bào chủ hữu ích để tách dòng và các thao tác khác của các vector tách dòng này là cũng đã biết. Tuy nhiên, các tế bào từ các chủng E. coli khác nhau có thể được sử dụng để sao chép các vector tách dòng và các bước khác trong quá trình thiết kế các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Các tế bào chủ hoặc các dòng tế bào thích hợp để biểu hiện các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các tế bào của động vật có vú như NS0, Sp2/0,

CHO (ví dụ, DG44), COS, HEK, tế bào nguyên bào sợi (ví dụ, 3T3), và tế bào u tủy, ví dụ có thể được biểu hiện trong tế bào CHO hoặc tế bào u tủy. Tế bào người có thể được sử dụng, nhờ đó cho phép phân tử được cải biến bằng mẫu glycozyl hóa người. Theo cách khác, các dòng tế bào có nhân điển hình khác có thể được sử dụng. Sự lựa chọn tế bào chủ của động vật có vú thích hợp và các phương pháp biến nạp, nuôi cấy, khuếch đại, tách và tạo ra và tinh chế sản phẩm là đã biết trong lĩnh vực này. Chẳng hạn, xem tài liệu Sambrook et al. được đề cập ở trên.

Các tế bào vi khuẩn cũng có thể hữu ích làm tế bào chủ thích hợp để biểu hiện các Fab tái tổ hợp hoặc các phương án khác của sáng chế (xem Plückthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992) chẳng hạn). Tuy nhiên, do xu hướng các protein được biểu hiện trong các tế bào vi khuẩn là ở dạng không gấp nếp hoặc gấp nếp không thích hợp hoặc ở dạng không được glycozyl hóa, Fab tái tổ hợp bất kỳ được tạo ra trong tế bào vi khuẩn phải được tách để giữ lại khả năng gắn kết kháng nguyên. Nếu phân tử này được biểu hiện bởi tế bào vi khuẩn được tạo ra ở dạng gấp nếp thích hợp, thì tế bào vi khuẩn đó là vật chủ mong muốn, hoặc theo các phương án thích hợp khác, phân tử này có thể biểu hiện trong vật chủ vi khuẩn và sau đó lại được gấp nếp. Ví dụ, các chủng E. coli khác nhau được sử dụng để biểu hiện là đã biết dưới dạng tế bào chủ trong lĩnh vực công nghệ sinh học. Các chủng B. subtilis, Streptomyces, trực khuẩn khác và các loại tương tự cũng có thể được sử dụng trong phương pháp này.

Nếu muốn, các chủng tế bào nấm men đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể dùng làm tế bào chủ, cũng như tế bào côn trùng, ví dụ, Drosophila và Lepidoptera và các hệ biểu hiện virus. Xem tài liệu Miller et al., Genetic Engineering, 8:277-298, Plenum Press (1986) và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này.

Các phương pháp tổng quát mà nhờ đó các vector có thể được thiết kế, các phương pháp chuyển nhiễm cần để tạo ra các tế bào chủ theo sáng chế, và các phương pháp nuôi cấy cần để tạo ra protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế từ tế bào chủ như vậy có thể là tất cả các kỹ thuật thông thường. Cụ thể, phương pháp nuôi cấy theo sáng chế là phương pháp nuôi cấy không huyết thanh, thường là bằng cách nuôi cấy các tế bào không huyết thanh trong huyền phù. Tương tự, một khi được tạo ra, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được tinh chế từ dịch nuôi cấy tế bào theo quy trình chuẩn trong lĩnh vực này, bao gồm kết tủa amoni sulfat, cột ái lực, sắc ký cột,

điện di gel và các phương pháp tương tự. Các phương pháp này đều là các kỹ năng thông thường trong lĩnh vực này và không làm giới hạn sáng chế. Ví dụ, các quy trình điều chế kháng thể biến đổi được mô tả trong WO 99/58679 và WO 96/16990.

Vẫn còn một phương pháp biểu hiện protein gắn kết kháng nguyên nữa có thể sử dụng sự biểu hiện ở động vật biến đổi gen, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,873,316. Phương pháp này đề cập đến hệ biểu hiện sử dụng gen khởi đầu casein của động vật mà khi được đưa vào động vật có vú sẽ cho phép con cái sản sinh protein tái tổ hợp mong muốn trong sữa của nó.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên (ví dụ, kháng thể nhân hóa) theo sáng chế, phương pháp này bao gồm bước nuôi cấy tế bào chủ được biến nạp hoặc chuyển nhiễm vector mã hóa chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể theo sáng chế và thu hồi protein gắn kết kháng nguyên được sản sinh bằng cách đó.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất protein liên kết kháng nguyên kháng LAG-3 (ví dụ, kháng thể nhân hóa) mà liên kết với LAG-3 người, phương pháp này bao gồm các bước;

- (a) tạo ra vector thứ nhất mã hóa chuỗi nặng của kháng thể;
- (b) tạo ra vector thứ hai mã hóa chuỗi nhẹ của kháng thể;
- (c) biến nạp tế bào chủ của động vật có vú (ví dụ, CHO) với các vector thứ nhất và thứ hai;
- (d) nuôi cấy tế bào chủ thu được ở bước (c) dưới các điều kiện cho phép xảy ra sự tiết kháng thể từ tế bào chủ vào môi trường nuôi cấy;
- (e) thu hồi kháng thể tiết ra ở bước (d).

Một khi được biểu hiện bằng phương pháp mong muốn, protein gắn kết kháng nguyên có thể được đánh giá về hoạt tính in vitro bằng cách sử dụng thử nghiệm thích hợp, như phân tích cộng hưởng Plasmon bề mặt Biacore™, để đánh giá sự liên kết của protein gắn kết kháng nguyên với LAG-3. Ngoài ra, các thử nghiệm in vitro và in vivo khác cũng có thể được sử dụng để xác định khả năng gây ra sự suy kiệt các tế bào biểu hiện LAG-3, như các quần thể tế bào T người đã hoạt hóa, của protein gắn kết kháng nguyên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng, sau khi sản sinh protein gắn kết kháng nguyên như kháng thể, cụ thể là phụ thuộc vào dòng tế bào được sử dụng và trình tự axit amin cụ thể của protein gắn kết kháng nguyên, các quá trình cải biến sau khi dịch mã có thể xảy ra. Ví dụ, có thể bao gồm quá trình cắt các đoạn dẫn đầu cụ thể, quá trình bổ sung các gốc đường khác nhau trong các mẫu glycozyl hóa và phosphoryl hóa khác nhau, quá trình khử amit, quá trình oxy hóa, quá trình dịch chuyển liên kết disulfua, quá trình đồng phân hóa, quá trình cắt lysin có đầu tận cùng C, và quá trình tạo vòng glutamin có đầu tận cùng N. Sáng chế bao gồm việc sử dụng các protein gắn kết kháng nguyên mà đã chịu, hoặc đã trải qua, một hoặc nhiều sự cải biến sau khi dịch mã. Như vậy, “protein gắn kết kháng nguyên” hoặc “kháng thể” theo sáng chế lần lượt bao gồm “protein gắn kết kháng nguyên” hoặc “kháng thể”, như được định nghĩa ở trên mà đã trải qua sự cải biến sau khi dịch mã như được đề cập ở đây.

Quá trình glycozyl hóa của các kháng thể ở các vị trí bảo toàn ở các vùng hằng định của chúng được biết là có ảnh hưởng sâu rộng đến chức năng kháng thể, cụ thể là chức năng tác động, xem tài liệu Boyd et al. (1996) Mol. Immunol. 32: 1311-1318. Các biến thể glycozyl hóa của các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều gốc carbohydrat được bổ sung, thay thế, loại bỏ hoặc cải biến được thiết kế. Việc đưa vào các đoạn (motif) asparagin-X-serin hoặc asparagin-X-threonin tạo ra vị trí tiềm năng cho sự gắn kết enzym của các gốc carbohydrat và do vậy có thể được sử dụng để thực hiện quá trình glycozyl hóa kháng thể. Trong tài liệu Raju et al. (2001) Biochemistry 40: 8868-8876, quá trình sialyl hóa của tác nhân kết dính miễn dịch TNFR-IgG được tạo ra nhờ quá trình galactosyl hóa và/hoặc sialyl hóa sử dụng beta-1, 4-galactosyltransferaza và/hoặc alpha, 2,3 sialyltransferaza. Sự gia tăng mức sialyl hóa đầu tận cùng được cho là gia tăng nửa đời phân rã của globulin miễn dịch. Các kháng thể, cùng với phần lớn glycoprotein, được tạo ra dưới dạng hỗn hợp của các glycoform. Hỗn hợp này đặc biệt xuất hiện khi các kháng thể được tạo ra trong sinh vật nhân điển hình, cụ thể là các tế bào của động vật có vú. Nhiều phương pháp khác nhau đã được phát triển để tạo ra các glycoform xác định, xem Zhang et al. (2004) Science 303: 371; Sears et al. (2001) Science 291: 2344; Wacker et al. (2002) Science 298: 1790; Davis et al. (2002) Chem. Rev. 102: 579; Hang et al. (2001) Acc. Chem. Res 34: 727. Các kháng thể (ví dụ về kiểu tương đương (isotype) IgG, ví dụ, IgG1) là như được đề cập ở đây có thể bao gồm trị số xác định (ví dụ, bằng hoặc nhỏ hơn 7, ví dụ bằng hoặc nhỏ hơn 5,

như hai hoặc một) glycoform.

Quá trình khử amit là phản ứng enzym chuyển hóa sơ bộ asparagin (N) thành axit iso-aspartic và axit aspartic (D) theo tỷ lệ khoảng 3:1. Đến một mức độ quá thấp, quá trình khử amit có thể xảy ra với các gốc glutamin theo cách tương tự. Quá trình khử amit ở CDR dẫn đến sự thay đổi về điện tích phân tử, nhưng thông thường không dẫn đến sự thay đổi gắn kết kháng nguyên, và cũng không ảnh hưởng đến PK/PD.

Quá trình oxy hóa có thể xảy ra trong khi sản xuất và bảo quản (nghĩa là, với sự có mặt của các điều kiện oxy hóa) và dẫn đến sự cải biến đồng hóa trị của protein, được cảm ứng trực tiếp bởi các gốc oxy phản ứng hoặc gián tiếp bởi phản ứng với các sản phẩm phụ thứ cấp của ứng suất oxy hóa. Sự oxy hóa xảy ra trước tiên với các gốc methionin, nhưng đôi khi có thể xảy ra ở các gốc tryptophan và xystein tự do.

Sự dịch chuyển liên kết disulfua có thể xảy ra trong khi sản xuất và các điều kiện bảo quản cơ bản. Trong các tình huống cụ thể, liên kết disulfua có thể phá vỡ hoặc tạo ra không chính xác, tạo ra các gốc xystein không kết cặp (-SH). Các sulfhydryl (-SH) tự do (không kết cặp) này có thể thúc đẩy sự bố trí lại.

Sự đồng phân hóa xảy ra trong khi sản sinh, tinh chế, và bảo quản (ở độ pH axit) và thường xảy ra khi axit aspartic được chuyển hóa thành axit isoaspartic qua quá trình hóa học.

Glutamin có đầu tận cùng N ở chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ có khả năng tạo ra pyroglutamat (pGlu). Phần lớn sự hình thành pGlu xảy ra trong bình phản ứng sinh học trong sản xuất, nhưng có thể được tạo ra theo cách không enzym, tùy thuộc vào độ pH và nhiệt độ của các điều kiện xử lý và bảo quản. Sự hình thành pGlu được cho là một trong số các chu trình suy thoái chủ yếu cho các mAb tái tổ hợp.

Sự cắt lysin đầu tận cùng C là phản ứng enzym được xúc tác bởi carboxypeptidaza, và thường quan sát được trong các mAb tái tổ hợp. Các biến thể của quy trình này bao gồm loại bỏ lysin từ một hoặc cả hai chuỗi nặng. Sự cắt lysin không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học và không có tác dụng đối với chức năng tác động mAb.

Gia tăng chức năng tác động

Sự tương tác giữa vùng hằng định của protein gắn kết kháng nguyên và các thụ

thể Fc (FcR) bao gồm FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) và FcγRIII (CD16) được cho là gây ra các chức năng tác động, như ADCC và CDC, của protein gắn kết kháng nguyên.

Thuật ngữ “chức năng tác động” như được sử dụng ở đây có nghĩa là để chỉ một hoặc nhiều trong số hoạt tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC), các đáp ứng qua trung gian hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC), sự thực bào qua trung gian Fc hoặc sự thực bào tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCP) và sự tái sinh kháng thể nhờ thụ thể FcRn.

Các đặc tính ADCC hoặc CDC của các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được gia tăng theo nhiều cách.

Các vùng hằng định IgG1 người chứa các đột biến đặc hiệu hoặc sự glycozyl hóa được biến đổi trên gốc Asn297 đã cho thấy sự gia tăng liên kết với các thụ thể Fc. Trong một số trường hợp, các đột biến này cũng đã cho thấy sự gia tăng ADCC và CDC (Lazar et al. PNAS 2006, 103; 4005-4010; Shields et al. J Biol Chem 2001, 276; 6591-6604; Nechansky et al. Mol Immunol, 2007, 44; 1815-1817).

Theo một phương án của sáng chế, các đột biến này là ở một hoặc nhiều vị trí được chọn từ 239, 332 và 330 (IgG1), hoặc các vị trí tương đương ở các kiểu tương đương IgG khác. Các ví dụ về các đột biến thích hợp là S239D và I332E và A330L. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây được gây đột biến ở các vị trí 239 và 332, ví dụ, S239D và I332E hoặc theo phương án tiếp theo được gây đột biến ở ba hoặc nhiều vị trí được chọn từ 239 và 332 và 330, ví dụ, S239D và I332E và A330L. (đánh số theo chỉ số EU).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng thể khảm, ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng thể khảm với ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 sao cho protein gắn kết kháng nguyên được gia tăng chức năng tác động, ví dụ, trong đó được gia tăng ADCC hoặc gia tăng CDC, hoặc gia tăng các chức năng ADCC và CDC. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên có thể bao gồm một vùng CH2 từ IgG3 hoặc cả hai vùng CH2 có thể đều là từ IgG3.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên được đề xuất theo sáng chế bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện bao gồm axit nucleic đã tách như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó vectơ biểu hiện bao gồm trình tự axit nucleic mã hóa vùng Fc chứa các đoạn thu được từ các chuỗi IgG1 và IgG3 dòng gốc người; và

b) thu protein gắn kết kháng nguyên.

Các phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, sử dụng thiết bị công nghệ COMPLEGENT™ bán tại BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA) và Kyowa Hakko Kogyo (hiện nay là, Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.) Co., Ltd. Trong đó tế bào chủ tái tổ hợp bao gồm vectơ biểu hiện trong đó trình tự axit nucleic mã hóa vùng Fc chứa các đoạn chứa có nguồn gốc từ các chuỗi IgG1 và IgG3 dòng gốc người được biểu hiện để sản sinh protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng hoạt tính gây độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC) mà được gia tăng so với protein gắn kết kháng nguyên tương tự khuyết vùng Fc thể khảm. Các khía cạnh về hệ thống công nghệ COMPLEGENT™ được đề cập trong WO2007011041 và US20070148165 đều được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Theo phương án khác, hoạt tính CDC có thể được gia tăng bằng cách đưa các đột biến đặc hiệu trình tự vào vùng Fc của chuỗi IgG. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết rằng còn có các hệ thống thích hợp khác.

Theo phương án thích hợp khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng có profin glycozyl hóa thay đổi sao cho protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng chức năng tác động. Ví dụ, trong protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng ADCC hoặc gia tăng CDC hoặc trong đó có cả sự gia tăng chức năng tác động ADCC và CDC. Các ví dụ về phương pháp thích hợp để sản xuất các protein gắn kết kháng nguyên có profin glycozyl hóa thay đổi được đề cập trong WO2003011878, WO2006014679 và EP1229125, tất cả các tài liệu này đều được áp dụng cho các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vectơ biểu hiện gồm axit nucleic đã tách như được đề cập trong bản mô tả này dưới các điều kiện thích hợp để biểu hiện protein gắn kết kháng nguyên, trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza đã được

bất hoạt trong tế bào chủ tái tổ hợp; và

b) tách protein gắn kết kháng nguyên được sản sinh bởi tế bào chủ tái tổ hợp.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các bước:

a) biểu hiện protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế trong tế bào chủ tái tổ hợp, trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza được bất hoạt trong tế bào chủ tái tổ hợp; và

b) tách protein gắn kết kháng nguyên được sản sinh bởi tế bào chủ tái tổ hợp.

Các phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ thống công nghệ POTELLIGENT™ bán tại BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA) trong đó các tế bào CHOK1SV không có bản sao chức năng của gen FUT8 tạo ra các kháng thể đơn dòng có sự gia tăng hoạt tính gây độc tế bào do tế bào phụ thuộc kháng thể gây ra (ADCC) mà được gia tăng so với kháng thể đơn dòng tương tự được sản sinh trong tế bào có gen chức năng FUT8. Các bộ phận của hệ thống công nghệ POTELLIGENT™ được đề cập trong US7214775, US6946292, WO0061739 và WO0231240, tất cả các tài liệu này đều được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết rằng còn có các hệ thống thích hợp khác.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các kháng thể không được fucosyl hóa. Việc nhắc đến các kháng thể “không được fucosyl hóa” hoặc “được afucosyl hóa” là đề cập đến các kháng thể mà mang cấu trúc nhân tri-manosyl của các N-glycan kiểu phức hợp của Fc mà không có gốc fucoza. Các kháng thể không được fucosyl hóa hoặc được afucosyl hóa theo sáng chế không chứa fucoza trên cấu trúc nhân carbohydrat được đính vào Asn297. Các kháng thể được thiết kế bằng glyco này thiếu gốc fucoza lõi từ các N-glycan của Fc có thể biểu hiện ADCC mạnh hơn so với các kháng nguyên tương đương được fucosyl hóa do sự gia tăng khả năng liên kết FcγRIIIa.

Sẽ là rõ ràng đối với các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là các sự cải biến trên không chỉ được sử dụng riêng rẽ mà còn có thể được sử dụng kết hợp với nhau để gia tăng chức năng tác động.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm

vùng hằng định chuỗi nặng mà chứa vùng hằng định chuỗi nặng được gây đột biến và vùng hằng định chuỗi nặng thể khảm. Ví dụ, trong đó protein gắn kết kháng nguyên bao gồm ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 người và một vùng CH2 từ IgG1 người, trong đó vùng CH2 IgG1 có một hoặc nhiều đột biến ở các vị trí được chọn từ 239 và 332 và 330 (ví dụ, các đột biến có thể được chọn từ S239D và I332E và A330L) sao cho protein gắn kết kháng nguyên được gia tăng chức năng tác động. Trong trường hợp này, sự gia tăng chức năng tác động có thể tương đương với, ví dụ, sự gia tăng ADCC hoặc gia tăng CDC, ví dụ trong đó có sự gia tăng ADCC và gia tăng CDC. Theo một phương án, vùng CH2 IgG1 có các đột biến S239D và I332E.

Theo phương án thích hợp khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng thể khảm và có profin glycozyl hóa thay đổi. Theo một phương án, vùng hằng định chuỗi nặng bao gồm ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 và một vùng CH2 từ IgG1 và có profin glycozyl hóa thay đổi sao cho tỷ lệ của fucoza với manosa là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8:3, ví dụ trong đó protein gắn kết kháng nguyên được loại fucosyl sao cho protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng chức năng tác động so với protein gắn kết kháng nguyên tương đương có vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch thiếu các đột biến và profin glycozyl hóa đã thay đổi, ví dụ trong đó có một hoặc nhiều chức năng sau đây, ADCC được gia tăng hoặc CDC được gia tăng, ví dụ trong đó có ADCC được gia cường và CDC được gia tăng.

Theo phương án thích hợp khác, protein gắn kết kháng nguyên có ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 người và ít nhất một vùng hằng định chuỗi nặng từ IgG1 người trong đó cả hai vùng CH2 IgG được gây đột biến theo các giới hạn được đề cập trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế được mô tả ở đây bao gồm các bước:

a) nuôi cấy tế bào chủ tái tổ hợp chứa vector biểu hiện chứa axit nucleic đã tách như được đề cập trong bản mô tả này, vector biểu hiện này còn bao gồm trình tự axit nucleic Fc mã hóa các đoạn chứa vùng Fc có nguồn gốc từ các chuỗi IgG1 và IgG3 dòng gốc của người, và trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza đã được bất hoạt trong tế bào chủ tái tổ hợp; và

b) thu protein gắn kết kháng nguyên.

Các phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng hệ thống công nghệ AccretaMab™ bán tại BioWa, Inc. (La Jolla, CA, USA) mà kết hợp các hệ thống công nghệ POTELLIGENT™ và COMPLEGENT™ để sản xuất protein gắn kết kháng nguyên có cả hoạt tính ADCC lẫn CDC được gia tăng mà được gia tăng so với kháng thể đơn dòng tương tự nhưng không có vùng Fc thể khảm và có fucoza trên oligosacarit.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên bao gồm vùng hằng định chuỗi nặng được gây đột biến và vùng hằng định chuỗi nặng thể khảm trong đó protein gắn kết kháng nguyên có profin glycozyl hóa thay đổi sao cho protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng chức năng tác động, ví dụ trong đó có một hoặc nhiều chức năng sau đây, ADCC được tăng cường hoặc CDC được tăng cường. Theo một phương án, các đột biến được chọn từ các vị trí 239 và 332 và 330, ví dụ các đột biến được chọn từ S239D và I332E và A330L. Theo phương án khác, vùng hằng định chuỗi nặng bao gồm ít nhất một vùng CH2 từ IgG3 người và một vùng CH2 từ IgG1 người. Theo một phương án, vùng hằng định chuỗi nặng có profin glycozyl hóa thay đổi sao cho tỷ lệ của fucoza với mannoza là bằng hoặc nhỏ hơn 0,8:3, ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên được loại fucosyl, sao cho protein gắn kết kháng nguyên có sự gia tăng chức năng tác động so với protein gắn kết kháng nguyên phi thể khảm tương đương hoặc có vùng hằng định chuỗi nặng globulin miễn dịch khuyết các đột biến và profin glycozyl hóa thay đổi.

Kéo dài nửa đời phân rã

Gia tăng nửa đời phân rã, hoặc kéo dài nửa đời phân rã, có thể là hữu ích trong các ứng dụng *in vivo* của các protein gắn kết kháng nguyên, đặc biệt là các kháng thể và tốt nhất là các mảnh kháng thể có kích cỡ nhỏ. Các đoạn này (Fvs, Fvs liên kết disulphua, Fabs, scFvs, dAbs) nói chung được thanh thải khỏi cơ thể. Các protein gắn kết kháng nguyên theo bản mô tả này có thể được thích ứng hoặc được cải biến để tạo ra nửa đời phân rã huyết thanh được gia tăng *in vivo* và tồn tại, hoặc cư trú, lâu hơn nhiều lần hoạt tính chức năng của protein gắn kết kháng nguyên trong cơ thể. Một cách thích hợp, các phân tử đã cải biến có sự thanh thải giảm và gia tăng thời gian lưu trung bình (Mean Residence Time) so với phân tử không được làm thích ứng. Sự gia tăng nửa đời phân rã có thể cải thiện các đặc tính dược động học và dược lý học của các phân tử trị liệu và cũng có thể là quan trọng đối với sự nâng cao mức hài lòng của người bệnh.

Các thuật ngữ “nửa đời phân rã” ($t_{1/2}$) và “nửa đời phân rã huyết thanh” dùng để chỉ thời gian cần thiết để nồng độ huyết thanh (hoặc huyết tương) của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế giảm đi 50%, *in vivo*, ví dụ do sự thoái biến của protein gắn kết kháng nguyên và/hoặc sự thanh thải hoặc sự tạo mảnh của protein gắn kết kháng nguyên bởi các cơ chế tự nhiên.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được làm ổn định *in vivo* và nửa đời phân rã của chúng được gia tăng bằng cách liên kết với các phân tử mà chống lại sự thoái biến và/hoặc sự thanh thải hoặc sự tạo mảnh (“gốc kéo dài nửa đời phân rã” hoặc “phân tử kéo dài nửa đời phân rã”). Các phương thức kéo dài nửa đời phân rã được xem xét, ví dụ, trong tài liệu “*Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives*”, Edited by Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9. Các phương thức kéo dài nửa đời phân rã thích hợp bao gồm: PEG hóa, polysialyl hóa, HES hóa, các đẳng hiệu PEG tái tổ hợp, *N*-glycozyl hóa, *O*-glycozyl hóa, dung hợp Fc, Fc được thiết kế, liên kết IgG, dung hợp albumin, liên kết albumin, kết cặp albumin và các hạt nano.

Theo một phương án, gốc hoặc phân tử kéo dài nửa đời phân rã hoặc là gốc polyetylen glycol hoặc PEG đẳng hiệu. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên bao gồm (tùy ý chứa) vùng biến đổi đơn theo sáng chế được liên kết với gốc polyetylen glycol (tùy ý, trong đó gốc này có kích cỡ khoảng 20 đến khoảng 50kDa, tùy ý PEG mạch thẳng hoặc mạch nhánh có kích cỡ khoảng 40kDa). Tài liệu tham khảo là WO04081026 được sử dụng để mô tả chi tiết về sự PEG hóa của các vùng kháng nguyên và các gốc liên kết. Theo một phương án, chất đối kháng bao gồm monome miễn kháng thể liên kết với PEG, trong đó monome miễn kháng thể là vùng biến đổi đơn theo sáng chế. Các PEG đẳng hiệu thích hợp được xem xét, ví dụ ở Chương 4, các trang 63-80, “*Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives*” được biên tập bởi Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Sự tương tác giữa vùng Fc của kháng thể và các thụ thể Fc khác (FcγR) được cho là gây ra sự thực bào và nửa đời phân rã/sự thanh thải của kháng thể hoặc mảnh kháng thể. Thụ thể FcRn mới sinh được cho là liên quan đến cả sự thanh thải kháng thể lẫn các mô lai chéo chuyển bào (xem Junghans (1997) *Immunol. Res* 16: 29-57; và Ghetie et al. (2000) *Annu. Rev. Immunol.* 18: 739-766). Theo một phương án, gốc kéo dài nửa đời phân rã có thể là vùng Fc từ kháng thể. Vùng Fc này có thể kết hợp các sự cải biến khác

nhau phụ thuộc vào đặc tính mong muốn. Ví dụ, epitop liên kết thụ thể ứng cứu (salvage receptor binding epitope) có thể được kết hợp vào kháng thể để gia tăng nửa đời phân rã huyết thanh, xem patent Mỹ số 5,739,277.

Các gốc IgG1 người được xác định để tương tác trực tiếp với FcRn người bao gồm Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 và His435. Do vậy, các sự thể đoạn ở vị trí bất kỳ được đề cập ở phần này có thể gia tăng nửa đời phân rã huyết thanh và/hoặc các đặc tính tác động biến đổi của các kháng thể.

Việc kéo dài nửa đời phân rã bằng cách dung hợp vùng Fc được xem xét, ví dụ, ở Chương 9, các trang 157-188, *“Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives”* biên tập bởi Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Cụ thể, polypeptit mà tăng cường nửa đời phân rã huyết thanh *in vivo*, tức là phân tử kéo dài nửa đời phân rã, là polypeptit mà xuất hiện trong tự nhiên *in vivo* và chống lại sự thoái biến hoặc loại bỏ bởi các cơ chế nội sinh mà loại bỏ các chất không mong muốn khỏi sinh vật (ví dụ, người). Thông thường, các phân tử như vậy là các protein xuất hiện tự nhiên mà tự chúng có nửa đời phân rã dài *in vivo*.

Ví dụ, polypeptit mà gia tăng nửa đời phân rã huyết thanh *in vivo* có thể được chọn từ các protein từ nền ngoại bào, protein tìm thấy trong máu, các protein tìm thấy ở hàng rào máu não hoặc trong mô thần kinh, các protein được khu trú ở thận, gan, cơ, phổi, tim, da hoặc xương, các protein trọng tâm (stress), các protein đặc hiệu cho bệnh, hoặc các protein liên quan đến sự vận chuyển Fc. Các polypeptit thích hợp được đề cập, ví dụ, trong WO2008/096158.

Phương thức này cũng có thể được sử dụng để phân phối protein gắn kết kháng nguyên mong muốn, ví dụ, vùng biến đổi đơn, theo sáng chế đến mô liên quan. Theo một phương án, sự phân phối vùng biến đổi đơn có ái lực cao theo sáng chế được đề xuất.

Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên, ví dụ, vùng biến đổi đơn, theo sáng chế có thể được liên kết, tức là liên hợp hoặc kết hợp, với albumin huyết thanh, các mảnh và các dạng tương đồng của nó. Việc kéo dài nửa đời phân rã bằng cách dung hợp với albumin được xem xét, ví dụ, ở Chương 12, các trang 223-247, *“Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-Lives”* biên tập bởi Roland

Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9.

Các ví dụ về albumin, các mảnh albumin hoặc biến thể albumin thích hợp được mô tả, ví dụ, trong WO2005077042 và WO2003076567.

Theo phương án khác, vùng biến đổi đơn, polypeptit hoặc phối tử theo sáng chế có thể được liên kết, tức là, liên hợp hoặc kết hợp, với transferin, các mảnh và các thể tương đồng của nó.

Theo một phương án, việc kéo dài nửa đời phân rã có thể đạt được bằng cách tập trung vào kháng nguyên hoặc epitop mà gia tăng nửa đời phân rã *in vivo*. Kích cỡ thủy động lực học của protein gắn kết kháng nguyên và nửa đời phân rã huyết thanh của nó có thể được gia tăng bằng cách liên hợp hoặc kết hợp protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế với vùng liên kết mà liên kết phân tử xuất hiện tự nhiên và gia tăng nửa đời phân rã *in vivo*.

Ví dụ, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được liên hợp hoặc liên kết với huyết thanh kháng albumin hoặc kháng thể hoặc mảnh kháng thể kháng thụ thể Fc mới sinh, ví dụ, dAb, Fab, Fab' hoặc scFv kháng SA hoặc kháng thụ thể Fc mới sinh, hoặc liên kết với ái thể kháng SA hoặc ái thể kháng thụ thể Fc mới sinh hoặc avime kháng SA, hoặc vùng liên kết kháng SA mà bao gồm khung được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bao gồm CTLA-4, lipocalin, SpA, ái thể, avime, GroEl và fibronectin (xem phần mô tả các vùng liên kết này trong WO2008096158). Sự liên hợp dùng để chỉ chế phẩm chứa polypeptit, dAb hoặc chất đối kháng theo sáng chế mà được liên kết (đồng hóa trị hoặc không đồng hóa trị) với vùng liên kết như vùng liên kết mà liên kết albumin huyết thanh.

Theo phương án khác, vùng liên kết có thể là đoạn polypeptit như vùng liên kết albumin (ABD) hoặc phân tử nhỏ mà liên kết albumin (xem, ví dụ ở Chương 14, các trang 269-283 và Chương 15, các trang 285-296, "*Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate Their Plasma Half-lives*" biên tập bởi Roland Kontermann, Wiley-Blackwell, 2012, ISBN: 978-3-527-32849-9).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất protein dung hợp bao gồm protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và huyết thanh kháng albumin hoặc kháng thể kháng thụ thể Fc mới sinh hoặc mảnh kháng thể.

Nửa đời phân rã dài của các kháng nguyên IgG được báo cáo là phụ thuộc vào sự liên kết của nó với FcRn. Do vậy, các sự thể đoạn mà gia tăng ái lực liên kết của IgG với FcRn ở độ pH = 6,0 đồng thời duy trì sự phụ thuộc pH của sự tương tác bằng cách xử lý vùng hằng định đã được nghiên cứu một cách sâu rộng (Ghetie et al., *Nature Biotech.* 15: 637-640, 1997; Hinton et al., *JBC* 279: 6213-6216, 2004; Dall'Acqua et al., *J Immunol* 117: 1129-1138, 2006). Cách khác để cải biến các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm gia tăng nửa đời phân rã in-vivo của các protein này bằng cách cải biến vùng hằng định globulin miễn dịch hoặc vùng liên kết FcRn (thụ thể Fc mới sinh).

Ở động vật có vú trưởng thành, FcRn, còn được gọi là thụ thể Fc mới sinh, đóng vai trò chủ chốt trong việc duy trì các mức kháng thể huyết thanh bằng cách tác động dưới dạng thụ thể bảo vệ mà liên kết và cứu các kháng nguyên của kiểu tương đương IgG khỏi sự thoái biến. Các phân tử IgG được nhập nội bào bởi tế bào nội mô, và nếu chúng liên kết với FcRn, được tái tuần hoàn vào hệ tuần hoàn. Ngược lại, các phân tử IgG mà không liên kết với FcRn đi vào trong tế bào và bị đưa đến chu trình tiêu thể ở đó chúng bị thoái biến.

Thụ thể FcRn mới sinh được cho là liên quan đến cả sự thanh thải kháng thể lẫn các mô lai chéo chuyển bào (xem Junghans R.P (1997) *Immunol.Res* 16. 29-57 và Ghetie et al (2000) *Annu.Rev.Immunol.* 18, 739-766). Các gốc IgG1 người được xác định để tương tác trực tiếp với FcRn người bao gồm Ile253, Ser254, Lys288, Thr307, Gln311, Asn434 và His435. Các thay đổi ở các vị trí bất kỳ này được đề cập trong phần mô tả này có thể có khả năng gia tăng nửa đời phân rã huyết thanh và/hoặc thay đổi các đặc tính tác động của các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể có các sự thay đổi axit amin mà gia tăng ái lực của vùng hằng định hoặc đoạn của nó cho FcRn. Sự gia tăng nửa đời phân rã của IgG chẩn đoán và điều trị và các phân tử hoạt hóa sinh học khác có nhiều lợi ích bao gồm sự giảm lượng và/hoặc tần suất liều dùng của các phân tử này. Do vậy, theo một phương án, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế hoặc protein dung hợp kháng nguyên chứa tất cả hoặc một phần (phần liên kết FcRn) của vùng hằng định IgG có một hoặc nhiều sự thay đổi axit amin và phân tử protein phi IgG hoặc phân tử phi protein được liên hợp với vùng hằng định IgG được cải biến này, trong đó sự có mặt của vùng hằng định IgG được cải biến làm gia tăng nửa đời phân rã

in vivo của protein gắn kết kháng nguyên.

Công bố đơn quốc tế WO 00/42072 bộc lộ polypeptit bao gồm vùng Fc biến thể có ái lực liên kết FcRn thay đổi, polypeptit này bao gồm cải biến axit amin ở một hoặc nhiều vị trí bất kỳ trong số các vị trí axit amin 238, 252, 253, 254, 255, 256, 265, 272, 286, 288, 303, 305, 307, 309, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 386, 388, 400, 413, 415, 424, 433, 434, 435, 436, 439, và 447 của vùng Fc, trong đó việc đánh số các gốc trong vùng Fc là đánh số theo chỉ số EU (Kabat et al).

Công bố đơn quốc tế WO 02/060919 A2 đề cập đến IgG được cải biến chứa vùng hằng định IgG gồm một hoặc nhiều cải biến axit amin so với vùng hằng định IgG kiểu dại, trong đó IgG được cải biến có sự gia tăng nửa đời phân rã so với nửa đời phân rã của IgG có vùng hằng định IgG kiểu dại, và trong đó một hoặc nhiều cải biến axit amin là ở một hoặc nhiều vị trí trong số các vị trí 251, 253, 255, 285-290, 308-314, 385-389, và 428-435.

Shields et al. (2001, J Biol Chem; 276:6591-604) đã sử dụng quá trình gây đột biến quét alanin để thay đổi các gốc ở vùng Fc của kháng thể IgG1 người và sau đó đánh giá sự liên kết với FcRn người. Các vị trí loại trừ một cách hữu hiệu sự liên kết với FcRn nếu bị thay đổi thành alanin bao gồm I253, S254, H435, và Y436. Các vị trí khác thể hiện sự giảm không rõ ràng khi liên kết như: E233-G236, R255, K288, L309, S415, và H433. Một số vị trí axit amin thể hiện sự gia tăng mức liên kết FcRn khi được thay đổi thành alanin; các vị trí này là P238, T256, E272, V305, T307, Q311, D312, K317, D376, E380, E382, S424, và N434. Nhiều vị trí axit amin khác cho thấy sự cải thiện không đáng kể (D265, N286, V303, K360, Q362, và A378) hoặc không có sự thay đổi (S239, K246, K248, D249, M252, E258, T260, S267, H268, S269, D270, K274, N276, Y278, D280, V282, E283, H285, T289, K290, R292, E293, E294, Q295, Y296, N297, S298, R301, N315, E318, K320, K322, S324, K326, A327, P329, P331, E333, K334, T335, S337, K338, K340, Q342, R344, E345, Q345, Q347, R356, M358, T359, K360, N361, Y373, S375, S383, N384, Q386, E388, N389, N390, K392, L398, S400, D401, K414, R416, Q418, Q419, N421, V422, E430, T437, K439, S440, S442, S444, và K447) khi liên kết FcRn.

Hiệu quả rõ rệt nhất được nhận thấy là sự kết hợp các biến thể có sự liên kết được cải thiện với FcRn. ở độ pH = 6,0, biến thể E380A/N434A cho thấy mức liên kết với

FcRn cao hơn gấp 8 lần, so với IgG1 nguyên thể, gấp 2 lần so với E380A và gấp 3,5 lần so với N434A. Việc bổ sung T307A vào cũng có hiệu quả nâng cao mức liên kết lên 12 lần so với IgG1 nguyên thể. Theo một phương án, protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm các đột biến E380A/N434A và có sự gia tăng mức liên kết với FcRn.

Dall'Acqua et al. (2002, *J Immunol.*;169:5171-80) đề cập đến việc gây đột biến ngẫu nhiên và tách các thư viện thể hiện thể thực khuẩn mảnh Fc- IgG1 bản lẻ người đối với FcRn chuột. Tài liệu này còn bộc lộ sự gây đột biến ngẫu nhiên của các vị trí 251, 252, 254-256, 308, 309, 311, 312, 314, 385-387, 389, 428, 433, 434, và 436. Các sự cải thiện chính về tính ổn định của phức hợp IgG1-FcRn người xảy ra khi thay thế các gốc nằm ở dải chéo qua mặt phân cách Fc-FcRn (M252, S254, T256, H433, N434, và Y436) và các sự thể đoạn có mức độ nhỏ hơn của các gốc ở ngoại vi tương tự V308, L309, Q311, G385, Q386, P387, và N389. Biến thể có ái lực cao nhất với FcRn người thu được bằng cách kết hợp các thể đột biến M252Y/S254T/T256E và H433K/N434F/Y436H và biểu hiện sự gia tăng ái lực gấp 57 lần so với IgG1 kiểu đại. Tập tính in vivo của IgG1 người được gây đột biến thể hiện sự gia tăng gấp gần 4 lần nửa đời phân rã huyết thanh ở khỉ *Cynomolgus* so với IgG1 kiểu đại.

Do vậy, sáng chế đề xuất biến thể của protein gắn kết kháng nguyên có sự liên kết tối ưu với FcRn. Theo phương án ưu tiên, biến thể này của protein gắn kết kháng nguyên bao gồm ít nhất một sự thay đổi axit amin ở vùng Fc của protein gắn kết kháng nguyên, trong đó sự thay đổi này được chọn từ nhóm bao gồm 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 239, 241, 243, 246, 250, 252, 256, 259, 264, 265, 267, 269, 270, 276, 284, 285, 288, 289, 290, 291, 292, 294, 297, 298, 299, 301, 302, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 315, 317, 320, 322, 325, 327, 330, 332, 334, 335, 338, 340, 342, 343, 345, 347, 350, 352, 354, 355, 356, 359, 360, 361, 362, 369, 370, 371, 375, 378, 380, 382, 384, 385, 386, 387, 389, 390, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 403, 404, 408, 411, 412, 414, 415, 416, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 426, 428, 433, 434, 438, 439, 440, 443, 444, 445, 446 và 447 của vùng Fc so với polypeptit gốc, trong đó việc đánh số các axit amin trong vùng Fc là đánh số theo chỉ số EU trong Kabat.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các thể cải biến là M252Y/S254T/T256E.

Ngoài ra, các công bố khác mô tả các phương pháp thu phân tử hoạt tính sinh lý mà có nửa đời phân rã được cải biến bằng cách đưa polypeptit liên kết FcRn vào các

phân tử (WO 97/43316; patent Mỹ số 5,869,046; patent Mỹ số 5,747,035; WO 96/32478; WO 91/14438) hoặc bằng cách dung hợp các phân tử với các kháng nguyên mà có ái lực liên kết FcRn được bảo toàn nhưng ái lực đối với các thụ thể Fc khác đã bị giảm đi nhiều (WO 99/43713) hoặc dung hợp với vùng liên kết FcRn của các kháng nguyên (WO 00/09560; patent Mỹ số 4,703,039).

Mặc dù sự thể đoạn ở vùng hằng định có thể cải thiện đáng kể các chức năng của các kháng nguyên IgG trị liệu, sự thể đoạn trong vùng hằng định được bảo toàn nghiêm ngặt có rủi ro về tính sinh miễn dịch ở người (Presta, *supra*, 2008; De Groot và Martin, Clin Immunol 131: 189-201, 2009) và sự thể đoạn ở chuỗi có vùng biến đổi khác biệt cao có thể có tính sinh miễn dịch kém. Các báo cáo liên quan đến vùng biến đổi bao gồm kỹ thuật thiết kế các gốc CDR để nâng cao ái lực liên kết với kháng nguyên (Rothe et al., Expert Opin Biol Ther 6: 177-187, 2006; Bostrom et al., Methods Mol Biol 525: 353-376, 2009; Thie et al., Methods Mol Biol 525: 309-322, 2009) và kỹ thuật thiết kế các gốc CDR và khung để nâng cao tính ổn định (Worn and Pluckthun, J Mol Biol 305: 989-1010, 2001; Ewert et al., Methods 34: 184-199, 2004) và làm giảm rủi ro về tính sinh miễn dịch (De Groot and Martin, *supra*, 2009; Jones et al., Methods Mol Biol 525: 405-423, xiv, 2009). Như đã báo cáo, việc nâng cao ái lực với kháng nguyên có thể đạt được nhờ sự thuần thực ái lực bằng cách sử dụng sự biểu hiện thể thực khuẩn hoặc ribosom của thư viện ngẫu nhiên.

Tính ổn định gia tăng có thể thu được một cách hợp lý từ thiết kế hợp lý trên cơ sở trình tự và cấu trúc. Sự giảm rủi ro sinh miễn dịch (khử miễn dịch) có thể được đi kèm với các phương pháp nhân hóa và sự loại bỏ các epitop tế bào T, mà có thể được suy đoán bằng cách sử dụng các công nghệ silico hoặc được xác định bằng các thử nghiệm *in vitro*. Ngoài ra, các vùng biến đổi đã được thiết kế đến mức pI thấp. Nửa đời phân rã được quan sát thấy ở các kháng nguyên này dài hơn so với các kháng nguyên kiểu đại bất kể sự liên kết FcRn rõ rệt. Việc thiết kế hoặc lựa chọn các kháng nguyên có sự gắn kết kháng nguyên phụ thuộc độ pH để cải biến nửa đời phân rã kháng thể và/hoặc nửa đời phân rã kháng nguyên, ví dụ nửa đời phân rã kháng thể IgG2, có thể được rút ngắn nếu các cơ chế thanh thải do kháng nguyên gây ra thường làm thoái biến kháng thể khi được kết hợp với kháng nguyên. Tương tự, phức hợp kháng nguyên:kháng thể có thể ảnh hưởng đến nửa đời phân rã của kháng nguyên, hoặc kéo dài nửa đời phân rã bằng cách bảo vệ kháng nguyên khỏi các quá trình thoái biến thông thường, hoặc rút

ngắn nửa đời phân rã nhờ sự thoái biến qua trung gian kháng thể. Một phương án đề cập đến các kháng nguyên có ái lực cao hơn cho kháng nguyên ở độ pH = 7,4 so với độ pH endosomal (tức là, độ pH = 5,5-6,0) sao cho hệ số KD ở độ pH=5,5/độ pH=7,4 hoặc ở độ pH=6,0/độ pH=7,4 là bằng hoặc lớn hơn 2. Ví dụ để tăng cường các đặc tính dược động học (PK) và dược lực học (PD) của kháng thể, có thể tạo ra liên kết nhạy độ pH với kháng thể bằng cách đưa các histidin vào các gốc CDR.

Dược phẩm

Thông thường, các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế sẽ, nhưng không nhất thiết, được bào chế thành dược phẩm trước khi cho người bệnh sử dụng. Do vậy, theo một khía cạnh nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

Các phương pháp bào chế dược phẩm là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (ví dụ, Remingtons Pharmaceutical Sciences, 16th edition (1980) Mack Publishing Co and Pharmaceutical Biotechnology; Plenum publishing corporation; Volumes 2, 5 và 9).

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng theo cách thông thường bất kỳ. Dược phẩm có thể, ví dụ, được sử dụng bằng cách tiêm hoặc truyền liên tục (ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong chân bì, dưới da, trong cơ và tĩnh mạch cửa). Theo một phương án, dược phẩm thích hợp để tiêm dưới da.

Dược phẩm có thể là thích hợp để sử dụng cục bộ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sử dụng qua da, sử dụng bằng cách hít, sử dụng trong mũi hoặc sử dụng qua mắt) hoặc sử dụng trong ruột (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, sử dụng qua đường miệng hoặc đường trực tràng).

Dược phẩm có thể chứa từ 0,0001mg/kg đến 10mg/kg protein gắn kết kháng nguyên, ví dụ trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 5mg/kg protein gắn kết kháng nguyên. Theo cách khác, dược phẩm chứa 1,0mg/kg đến 3,0mg/kg protein gắn kết kháng nguyên.

Dược phẩm có thể chứa một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác ngoài protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế. Tác nhân điều trị bổ sung mà có thể được kết hợp với protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các

kháng thể kháng CTLA-4 (ví dụ, ipilimumab và tremelimumab), kháng TIM-3, kháng OX40, kháng OX40L, kháng PD1 (ví dụ, nivolumab, pembrolizumab), kháng PD1L, kháng GITR, kháng IL-5 (ví dụ, mepolizumab), yếu tố hoạt hóa tế bào kháng lympho bào B (BLyS) (ví dụ, belimumab), kháng thể kháng GITRL, kháng thể kháng IL-7, kháng thể kháng IL-7R, kháng thể kháng CD20, kháng thể kháng CCL20, kháng thể kháng TNF α , kháng thể kháng OSM và kháng thể kháng IL-6, cũng như các tác nhân ức chế của JAK, CCR9, RIP kinase, protein BET, ROR γ 1 và thiopurin.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế và một hoặc nhiều tác nhân điều trị khác cho liệu pháp kết hợp có thể cùng được phối chế trong cùng dược phẩm hoặc có mặt trong các dược phẩm riêng biệt. Các dược phẩm riêng biệt có thể được sử dụng lần lượt hoặc đồng thời.

Phương pháp sử dụng

Các protein gắn kết kháng nguyên được đề cập ở đây có thể sử dụng trong liệu pháp điều trị. Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế mà liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3 (LAG-3) và gây ra sự suy kiệt các tế bào T LAG-3+ đã hoạt hóa có thể sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến các tế bào T gây bệnh, như các bệnh tự miễn, các bệnh nhiễm trùng, các bệnh dị ứng và ung thư.

Các ví dụ về các tình trạng bệnh trong đó các protein gắn kết kháng nguyên có tác dụng có lợi tiềm năng bao gồm các bệnh tự miễn gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh vẩy nến, bệnh viêm ruột (ví dụ bệnh Crohn và/hoặc bệnh viêm ruột kết mạn loét), bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm gan tự miễn, viêm màng mạch nhỏ, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh Grave, chứng mảnh ghép chống lại ký chủ, điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đào thải cơ quan cấy ghép, ví dụ, đào thải thận hoặc gan cấy ghép, bệnh viêm đường mật xơ cứng nguyên phát, bệnh sarcoit, bệnh viêm mạch, bệnh viêm thận, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh về bụng, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, chứng rụng tóc từng vùng và bệnh nhược cơ; các bệnh nhiễm trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm gan C, bệnh viêm gan B, bệnh HIV, bệnh lao và bệnh sốt rét; và các bệnh dị ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hen, bệnh viêm da dị ứng và COPD.

Các protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cũng có thể sử dụng để điều trị bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư buồng trứng, u hắc sắc tố (ví dụ, u hắc sắc tố ác tính di căn), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột (ví dụ, ung thư kết tràng và ung thư ruột non), ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư thận (ví dụ, caxinom tế bào trong), ung thư tuyến tụy, ung thư tử cung, ung thư gan, ung thư bàng quang, ung thư cổ tử cung, ung thư miệng, ung thư não, ung thư tinh hoàn, ung thư da, ung thư tuyến giáp, và các bệnh huyết học ác tính bao gồm u tủy và ung thư bạch cầu mạn tính và ung thư bạch cầu cấp.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng “sự điều trị” hoặc “trị liệu” có thể, tùy thuộc vào tình trạng, mở rộng đến việc phòng ngừa ngoài việc điều trị tình trạng bệnh đã mắc.

Như vậy, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế dùng trong trị liệu.

Do vậy, sáng chế còn đề xuất protein gắn kết kháng nguyên dùng để điều trị bệnh vảy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, SLE, hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết mạn loét hoặc bệnh viêm gan tự miễn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên sử dụng trong điều trị bệnh vảy nến.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế sử dụng trong điều trị bệnh Crohn.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất protein gắn kết kháng nguyên sử dụng trong điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên để bào chế thuốc điều trị bệnh vảy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết mạn loét hoặc bệnh viêm gan tự miễn.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên để bào chế thuốc điều trị bệnh vảy nến.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng

nguyên để bào chế thuốc điều trị bệnh Crohn.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng protein gắn kết kháng nguyên để bào chế thuốc điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật, phương pháp này bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh liên quan đến các tế bào T gây bệnh ở người hoặc động vật bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh vảy nến, bệnh Crohn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh xơ gan mật nguyên phát, bệnh luput ban đỏ toàn thân (SLE), hội chứng Sjögren, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết mạn loét hoặc bệnh viêm gan tự miễn, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Theo phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh vảy nến, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Theo phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh Crohn, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Theo phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh viêm ruột kết mạn loét, phương pháp này bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế.

Cụm từ “lượng hữu hiệu trị liệu” như được sử dụng ở đây là lượng protein gắn kết kháng nguyên theo sáng chế cần thiết để làm thuyên giảm hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng, để phòng ngừa hoặc chữa bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây nhằm minh họa sáng chế nhưng không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ 1: Phân tích Biacore™ SPR đối với các kháng thể nhân hóa kháng LAG-3 được

tinh chế

A9H12 (IMP731), như được bộc lộ trong WO 2008/132601, được nhân hóa bằng cách ghép các CDR chuột lên trên hai khung thụ thể người chuỗi nặng và chuỗi nhẹ. Các biến thể kháng LAG-3 nhân hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được điều chế, chứa các đột biến ngược người với chuột và các thể cải biến CDR. Các biến thể chuỗi nặng được đánh số từ H0 đến H8, và J0, J7 đến J13 và các biến thể chuỗi nhẹ được đánh số từ L0 đến L10 và M0 đến M1. Các dịch nổi nuôi cấy mô chứa tất cả các tổ hợp của các biến thể kháng LAG-3 nhân hóa chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được phân tích để liên kết với LAG-3 hòa tan tái tổ hợp thể Fc (IMP321). Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng mô hình 1:1 vốn có của phần mềm Biacore™ 4000. Các kháng thể được chọn dựa vào ái lực được tính và cũng bằng cách so sánh bằng mắt thường của các biểu đồ cảm biến (sensorgram) liên kết với kháng thể khả IMP731. Tổng số 54 cấu trúc mà biểu hiện sự liên kết tương đương hoặc liên kết được nâng cao đối với IMP321 được xác định để phân tích lại bằng cách sử dụng thiết bị Biacore™ 3000. Dữ liệu được lấy khớp với cả mô hình 1:1 và mô hình nhị trị, vốn có theo phần mềm phân tích BiaCore 3000, và dữ liệu liên kết được so sánh bằng cách chuẩn hóa các đường cong liên kết ở mức liên kết cực đại và so sánh các tỷ số phân ly đối với IMP731 bằng mắt thường. Các kháng nguyên có khả năng này đã chứng tỏ rõ tỷ số phân ly được cải thiện so với IMP731. Tổng số 18 kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa được chọn cho quá trình phân tích tiếp theo trên cơ sở động lực liên kết tương đương hoặc được cải thiện với sLAG-3 tái tổ hợp so với IMP731. 18 kháng thể nhân hóa này được biểu hiện lại và được phân tích như sau:

Các kháng thể nhân hóa kháng LAG-3 được biểu hiện trong các tế bào HEK 293 6E và được tinh chế bằng sắc ký ái lực như sau:

Biểu hiện HEK 293 6E mức 100ml

Các plasmit biểu hiện mã hóa các chuỗi nặng và chuỗi nhẹ của các kháng thể nhân hóa được thể hiện ở bảng 3 được đồng chuyển nhiễm chuyển tiếp vào các tế bào HEK 293 6E và được biểu hiện ở mức 100ml để tạo ra kháng thể.

Tinh chế các kháng thể nhân hóa

Các phân tử kháng thể đã được biểu hiện được tinh chế bằng sắc ký ái lực. Các hạt protein A sepharosa (GE Healthcare Cat No 17-5280-04), được bổ sung vào dịch nổi của môi trường nuôi cấy tế bào và được trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 30-60

phút. Sau đó, các hạt protein A sepharosa được li tâm và rửa trong PBS. Hỗn hợp này sau đó được bổ sung vào cột dùng một lần dung tích 10ml (Pierce Cat No: 29924) và PBS được cho dẫn lưu. Cột này được rửa 3 lần bằng 10ml PBS trước khi rửa giải kháng thể bằng dung dịch đệm rửa giải IgG (Pierce Cat No: 21009). Kháng thể đã rửa giải được trung hòa ngay bằng cách sử dụng dung dịch đệm hydroclorua 1M Trizma® (T2819) và sau đó dung dịch đệm được trao đổi vào PBS với cột Vivaspin 6 mwco 5000 (Cat. No.: FDP-875-105D). Hiệu suất được xác định bằng cách đo mức hấp thụ ở 280nm. Mức protein kết tụ trong mẫu được tinh chế được xác định bằng cách sắc ký loại trừ theo kích cỡ.

Động học liên kết

Động học liên kết của các kháng nguyên được tinh chế đối với phân tử sLAG-3 được đánh giá bằng SPR sử dụng Biacore™ 3000. Kháng thể dê kháng kapa người (Southern Biotech, Catalogue No. 2060-01) được cố định trên chip CM5 bằng cách kết hợp amin bậc một. Các kháng thể kháng LAG3 nhân hóa được giữ trên bề mặt này và phân tử LAG3-Ig IMP321 (Chrystelle Brignone, Caroline Grygar, Manon Marcu, Knut Schakel, Frederic Triebel, The Journal of Immunology, 2007, 179: 4202-4211) được sử dụng làm mẫu phân tích ở 64nM với tiêm dung dịch đệm (tức là, 0nM) được sử dụng để quy chiếu hai lần các đường cong liên kết. Quá trình hoàn nguyên được thực hiện với 10mM glyxin, độ pH=1,5. Quá trình được thực hiện trên thiết bị Biacore™ 3000, sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm hoạt động và ở 25°C. Các biểu đồ cảm ứng được chuẩn hóa cho liên kết ở mức liên kết cực đại và các hằng số phân ly được so sánh với IMP731 bằng cách xem xét bằng mắt thường các profin biểu đồ cảm ứng (sensorgram profile).

Các kết quả cho thấy rằng các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa đã tinh chế có thể được chia làm 3 nhóm; nhóm 1 với các biến thể nhân hóa mà xảy ra sự liên kết với IMP321 tốt hơn so với IMP731 thể khảm, nhóm 2 với các biến thể mà xảy ra sự liên kết theo cách rất giống với IMP731 và nhóm 3 với các biến thể mà biểu hiện sự liên kết kém hơn so với IMP731.

10 biến thể nhân hóa nằm trong nhóm 1 và biểu hiện các mức phân ly được cải thiện (nghĩa là được giảm) khi so sánh với IMP731 bằng cách quan sát bằng mắt thường các biểu đồ cảm ứng Biacore™. Tất cả các phân tử này có trong chuỗi nhẹ L7, mà có sự

thể đoạn glyxin cho prolin ở vị trí 27e ở chuỗi nhẹ CDR1. Dữ liệu này biểu thị rằng prolin ở vị trí 27e cải thiện mức phân ly cho IMP321 của các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa khi được kết cặp với nhiều chuỗi nặng nhân hóa.

Trong số các kháng nguyên được thử nghiệm còn lại, 4 phân tử nằm trong nhóm 2 và có mức phân ly tương tự kháng thể khảm IMP731, trong khi đó 4 phân tử còn lại nằm trong nhóm 3 và có mức phân ly kém hơn so với IMP731. Bảng 3 thể hiện cấp độ đánh giá thích hợp của các phân tử này so với IMP731. H5L7 thể hiện mức phân ly tốt nhất (có nghĩa là thấp nhất) trong thử nghiệm này khi đánh giá các biểu đồ cảm ứng Biacore™ bằng mắt thường.

Bảng 3: So sánh các mức phân ly với IMP731

Biến thể nhân hóa	So sánh mức phân ly với IMP731	Cấp độ của các mức phân ly
H5L7	tốt hơn	1
H1L7	tốt hơn	2
J7L7	tốt hơn	3
H4L7	tốt hơn	4
J11L7	tốt hơn	5
H2L7	tốt hơn	6
J13L7	tốt hơn	7
H7L7	tốt hơn	8
J0L7	tốt hơn	9
H0L7	tốt hơn	10
H1L1	giống nhau	
H5L1	giống nhau	
J7L1	giống nhau	
J11L1	giống nhau	
J13L1	kém	
H7L1	kém	
J0L1	kém	
H0L1	kém	

Ví dụ 2: Phân tích liên kết của các kháng thể kháng LAG-3 được fucosyl hóa kiểu đại và các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa được afucosyl hóa đối để liên kết với LAG-3-His tái tổ hợp người sử dụng Biacore™T100

Kháng thể H5L7BW được afucosyl hóa được tạo ra bằng cách biểu hiện các plasmit mã hóa H5L7 trong dòng tế bào BioWa POTELLIGENT® (FUT8 knock-out CHO). Các kháng thể được afucosyl hóa được tạo ra bằng cách sử dụng công nghệ

POTELLIGENT® đã thể hiện độc tính tế bào qua trung gian do tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) gia tăng so với các kháng thể thông thường được fucosyl hóa ở mức cao tương đương thông qua việc gia tăng ái lực với FcγRIIIa (CD16).

Các kháng thể được fucosyl hóa kiểu đại và kháng thể được afucosyl hóa được so sánh về khả năng liên kết với LAG-3 ECD tái tổ hợp người với His6 có đầu tận cùng C (SEQ ID NO:51) bằng cách sử dụng Biacore™ T100 (GE Healthcare™). Protein A được cố định trên chip CM5 bằng cách kết cặp amin bậc một. Bề mặt này sau đó được sử dụng để bắt giữ các kháng thể nhân hóa. LAG-3 ECD-His6 tái tổ hợp người sau đó được cho đi qua các kháng thể bị giữ lại với nồng độ 32, 8, 2, 0,5 và 0,125nM và tiến hành hoàn nguyên bằng cách sử dụng NaOH 50mM. Các đường cong liên kết được quy chiếu hai lần bằng cách tiêm dung dịch đệm (tức là 0nM) và dữ liệu được lấy khớp với phần mềm phân tích T100 sử dụng mô hình 1:1. Quá trình được tiến hành ở 25°C, sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm vận hành.

Để đánh giá ý nghĩa thống kê của dữ liệu động học này, thử nghiệm nêu trên được lặp lại 3 lần với cùng một mẻ gồm bốn kháng nguyên và đối chứng khảm. Mỗi thông số KD, ka và kd được chuyển dạng loga (cơ số 10) trước khi phân tích thống kê riêng. Đối với từng thông số, việc phân tích sự biến đổi mô hình hỗn hợp ('Anova') được tiến hành trên dữ liệu được chuyển dạng, bao gồm thời hạn hoạt động (tác dụng chặn ngẫu nhiên) và kháng thể.

Từ Anova, giá trị trung bình hình học được dự đoán cho từng kháng thể, cùng với các khoảng thích hợp thống kê (khoảng tin cậy 95%) cho từng giá trị. Các so sánh đã dự kiến của các kháng thể được thực hiện trong Anova. Các so sánh được thể hiện dưới dạng các tỷ số của hai kháng thể được so sánh, đối với các khoảng tin cậy 95% và giá trị p. Các tỷ số này cũng có thể được diễn giải dưới dạng sự thay đổi theo cấp số nhân, ví dụ, tỷ lệ là 0,1 tương ứng với mức giảm 90%.

Các giá trị trung bình hình học thu được cho từng kháng thể nhân hóa và đối chứng khảm IMP731 về ái lực liên kết (KD), được thể hiện ở Bảng 4. KD trung bình cho H5L7 là 0,2075nM, giảm đáng kể 92% (tức là giảm gấp 10 lần) với $p < 0,0001$ so với IMP731. IMP731 có KD trung bình là 2,76nM. H5L7BW được afucosyl hóa thể hiện mức liên kết tương đương với H5L7 được fucosyl hóa, có KD cấp số nhân là 0,2179nM, với sai số không đáng kể ($p = 0,1790$).

Quan sát thấy có sự cải thiện vượt trội về ái lực đối với H5L7 so với IMP731 bởi sự khác biệt về các mức phân ly của các kháng thể đối với LAG-3-ECD-His6, được thể hiện ở Bảng 5. Có sự giảm khoảng 85% (tức là giảm gần 10 lần) ở thông số kd đối với H5L7 khi so sánh với IMP731 được đánh giá cao theo thống kê. Không có sự chênh lệch đáng kể giữa H5L7BW được afucosyl hóa và H5L7 ($p=0,4408$).

Bảng 4: Đánh giá thống kê về thông số KD của các biến thể kháng LAG-3 được fucosyl hóa và được afucosyl hóa liên kết với LAG-3-His tái tổ hợp người

Giá trị trung bình của KD (nM)				
Kháng thể	Mẻ số	Giá trị trung bình hình học	CI thấp hơn 95%	CI cao hơn 95%
H5L7	GRITS42382	2,08E-10	1,89E-10	2,28E-10
H5L7BW	GRITS42760	2,18E-10	1,98E-10	2,40E-10
IMP731	020909	2,76E-09	2,51E-09	3,04E-09

So sánh KD				
So sánh KD	Tỷ số	CI thấp hơn 95%	CI cao hơn 95%	Giá trị P
H5L7BW-H5L7	1,0502	0,97268	1,13389	0,179
H5L7-IMP731	0,07736	0,0715	0,0837	<.0001

Bảng 5: Đánh giá thống kê cho thông số kd của các biến thể kháng LAG-3 được fucosyl hóa và được afucosyl hóa liên kết với LAG-3-His tái tổ hợp người

Giá trị trung bình của kd (1/s)				
Kháng thể	Mẻ số	Giá trị trung bình	CI thấp hơn 95%	CI cao hơn 95%
H5L7	GRITS42382	3,95E-03	3,16E-03	4,94E-03
H5L7BW	GRITS42760	4,41E-03	3,53E-03	5,51E-03
IMP731	020909	2,75E-02	2,20E-02	3,44E-02

So sánh kd				
So sánh KD	Tỷ số	CI thấp hơn 95%	CI cao hơn 95%	Giá trị P
H5L7BW-H5L7	1,11715	0,81531	1,53073	0,4408
H5L7-IMP731	0,15478	0,11157	0,21471	<.0001

Ví dụ 3: Đánh giá epitop liên kết LAG-3-His của các biến thể kháng LAG-3 nhân hóa so với kháng thể khảm IMP731 sử dụng ProteOn™

Thử nghiệm liên kết epitop được tiến hành với H5L7 để đánh giá xem epitop LAG-3 mà IMP731 liên kết được bảo toàn trong quá trình nhân hóa. Ngoài ra, epitop liên kết của các biến thể nhân hóa được fucosyl hóa và được afucosyl hóa cũng được so sánh.

Sự liên kết epitop được đánh giá sử dụng máy cảm biến sinh học ProteOn™ XPR36 (BioRad™), bằng cách đánh giá xem các kháng thể kháng LAG-3 có thể đồng thời liên kết với LAG-3-His khi kết hợp với kháng thể được giữ trên bề mặt chip ProteOn™ hay không. Kháng thể chuột IMP731 và kháng thể chuột không cạnh tranh

17B4 được sử dụng làm đối chứng trong thử nghiệm này.

Các kháng nguyên được thử nghiệm được biotinyl hóa sử dụng kit biotinyl hóa Ez-Link-sulfo-NHS. Mỗi kháng thể được biotinyl hóa bị giữ trên tế bào dòng riêng biệt trên chip NLC neutravidin sử dụng sự tiêm thẳng. Sau khi giữ kháng thể, bề mặt được phong bế bằng bioxytin ở nồng độ 2,5mg/ml. Bằng cách sử dụng dụng cụ tiêm cùng lúc sẵn có trên phần mềm chạy ProteOn, LAG-3 ECD-His6 được tiêm vào các kháng nguyên kết cặp với lượng 100nM, sau đó là các kháng thể không được biotinyl hóa với lượng 100nM với cả hai quá trình tiêm đều theo phương ngang sao cho LAG-3-His và các kháng nguyên đi ngang qua cả 6 kháng thể neutravidin bị giữ lại. Thử nghiệm này được thực hiện ở 25°C và trong HBS-EP trên hệ thống giàn tương tác protein ProteOn XPR36 (ProteOn XPR36 Protein Interaction Array System).

Việc phân tích dữ liệu được thực hiện có sử dụng các điểm báo cáo được lấy sau khi tiêm LAG-3-His và các điểm báo cáo được lấy sau khi tiêm mẫu phân tích kháng thể không được biotinyl hóa. Toàn bộ đáp ứng được tính bằng cách lấy đáp ứng được quan sát với liên kết LAG-3 ECD-His6 trừ đi đáp ứng được quan sát với sự liên kết kháng thể. Giá trị đơn vị cộng hưởng dương (RU) có nghĩa là dung dịch tiêm mẫu phân tích kháng thể đã liên kết với phức hợp LAG-3 ECD-His6 với kháng thể được biotinyl hóa trên bề mặt giữ neutravidin, biểu thị sự liên kết ở các epitop không cạnh tranh. Không có đáp ứng hoặc đáp ứng âm có nghĩa là dung dịch tiêm mẫu phân tích kháng thể đã không liên kết phức hợp LAG-3 ECD-His6 với kháng thể được biotinyl hóa trên bề mặt bắt giữ neutravidin, biểu thị các kháng thể liên kết ở các epitop thẩm quyền.

Các biến thể kháng LAG-3 nhân hóa (được fucosyl hóa và được afucosyl hóa) không thể liên kết với LAG-3 ECD-His6 người khi kết hợp với IMP731, biểu thị rằng epitop của LAG-3 ECD-His6 được dùng chung và như vậy được bảo toàn. Kháng thể chuột 17B4 có thể liên kết với LAG-3 ECD-His6 người khi kết hợp với IMP731 chứng minh rằng kháng thể này là không có thẩm quyền liên kết LAG-3 ECD-His6 với IMP731. Ngược lại, các kháng thể nhân hóa có thể liên kết với LAG-3 ECD-His6 người trong phức hợp với 17B4.

Các kết quả này xác nhận rằng không có sự thay đổi về epitop giữa IMP731 thể khảm và biến thể nhân hóa của IMP731 được thử nghiệm trong thử nghiệm này. Thử nghiệm này cũng cho thấy rằng không có sự chênh lệch giữa các kháng thể được fucosyl

hóa và các kháng thể được afucosyl hóa để liên kết.

Ví dụ 4: Phân tích liên kết của các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa với LAG-3 ECD-His6 khi *Cynomolgus macaque* và khi đầu chó tái tổ hợp bằng cách sử dụng Biacore™T100

Khả năng phản ứng chéo liên kết của các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa đối với cả LAG-3 ECD-His6 khi *Cynomolgus macaque* (cyno) và khi đầu chó tái tổ hợp (SEQ ID NO. 52 và 53, tương ứng) được đánh giá có sử dụng Biacore™ T100 (GE Healthcare™).

Protein A được cố định trên chip CM5 bằng cách kết cặp amin bậc một. Bề mặt này sau đó được sử dụng để chặn giữ các kháng thể nhân hóa. LAG-3 ECD-His6 khi *Cynomolgus macaque* và khi đầu chó tái tổ hợp được tạo ra trong chuồng sau đó được cho đi qua các kháng thể bị giữ và hoàn nguyên bằng cách sử dụng NaOH 50mM. LAG-3 ECD-His6 được chuyển qua ở 16, 4, 1, 0,25 và 0,0625nM. Các đường cong liên kết được đối chiếu hai lần với việc tiêm dung dịch đệm (nghĩa là 0nM) và dữ liệu được lấy khớp với phần mềm phân tích T100 sử dụng mô hình 1:1. Quá trình vận hành được thực hiện ở 37°C sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm vận hành.

H5L7, H5L7BW và IMP731 liên kết với ái lực cao với cả LAG-3 ECD-His6 khi *Cynomolgus macaque* lẫn khi đầu chó tái tổ hợp. Dữ liệu được tạo ra từ các thử nghiệm riêng biệt, tuy nhiên kháng thể khảm IMP731 được sử dụng làm đối chứng giữa các thử nghiệm.

Dữ liệu này cho thấy rằng cả các thể tiến hóa thẳng LAG-3 bộ linh trưởng không phải người tái tổ hợp liên kết với các kháng thể có nguồn gốc từ H5L7 với ái lực gia tăng gấp 10 lần so với LAG-3 ECD-His6 tái tổ hợp người (SEQ ID NO: 51) (H5L7: LAG-3 người 0,208nM, LAG-3 khi Cyno 0,017nM và LAG-3 khi đầu chó 0,022nM; LAG-3 H5L7BW người 0,218nM, LAG-3 khi Cyno 0,021nM và LAG-3 khi đầu chó 0,024nM). Trong khi cả hai thể tiến hóa thẳng LAG-3 tái tổ hợp của bộ linh trưởng không phải người liên kết với các kháng thể có nguồn gốc từ IMP731 với sự nâng cao ái lực gấp khoảng 100 lần so với LAG-3 ECD-His6 tái tổ hợp người (SEQ ID NO: 51) (IMP731: LAG-3 người 2,76nM, LAG-3 khi Cyno 0,021nM và LAG-3 khi đầu chó 0,019nM).

Ví dụ 5: Profil liên kết của H5L7BW, H5L7 và IMP731 với các tế bào EL4 biểu hiện

LAG-3 người, và các tế bào T CD3⁺ nguyên thủy người được hoạt hóa

Các tế bào EL4 biểu hiện LAG-3 người được ủ với các kháng thể liên hợp IMP731, H5L7 hoặc H5L7BW Alexa647 ở các nồng độ thay đổi đến 50µg/ml trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (PBS+0,5% BSA) để loại bỏ kháng thể không liên kết.

Các tế bào T CD3⁺ được điều chế từ các PBMC bằng cách chọn lọc âm sử dụng các hạt Untouched Human T cell Dynal. Các tế bào T CD3⁺ được hoạt hóa bằng cách ủ với kháng CD3 được bất hoạt và kháng CD28 được bất hoạt và IL-12 nguồn tái tổ hợp hòa tan được trong 3 ngày ở 37°C. Các tế bào đã hoạt hóa được ủ với các kháng thể liên hợp Alexa 647 có các nồng độ thay đổi đến 3µg/ml trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào được rửa bằng dung dịch đệm FACS (PBS+0,5% BSA).

Các tế bào EL4 và các tế bào T CD3⁺ được phân tích bằng FACS sử dụng máy đo tế bào dòng Beckman Coulter FC 500. Dữ liệu FACS được phân tích bằng cách sử dụng phần mềm CXP Analysis (Beckman Coulter). Dữ liệu được lập đồ thị trên biểu đồ tán xạ với khuếch tán bên và quần thể tế bào liên quan được che. Quần thể được che này sau đó được lập biểu đồ dưới dạng biểu đồ biểu hiện cường độ huỳnh quang và cường độ huỳnh quang trung bình (MFI) được tính. Các giá trị MFI sau đó được lập biểu đồ bằng phần mềm GraphPad Prism 5 để tạo ra các đường cong đáp ứng liều.

Các profil liên kết của H5L7BW, H5L7 và IMP731 với các tế bào EL4 biểu hiện LAG-3 người, và các tế bào T CD3⁺ nguyên thủy người đã hoạt hóa được thể hiện trên Fig.1. Ba kháng thể này có đặc tính liên kết tương tự với các tế bào EL4 biểu hiện LAG-3 người (Fig. 1A) và các tế bào T CD3⁺ người đã hoạt hóa (Fig. 1B).

Ví dụ 6: Đánh giá hoạt tính làm suy kiệt của H5L7BW và H5L7 bởi độc tính gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC) ở các tế bào T nguyên thủy người

Thế cho được sử dụng trong các thử nghiệm này được tách cho các đáp ứng triệu hồi với các kháng nguyên CD4 có trong Revaxis, (Diphtheria, Tetanus và Poliomyelitis) và với tập hợp peptit CMVpp65 hoặc tập hợp peptit CD8, mà chứa các epitop peptit với CMV, EBV và Influenza. Kháng nguyên được sử dụng để thực hiện các nghiên cứu ban đầu là tập hợp peptit CMVpp65. Tuy nhiên, do số lượng hạn chế thể cho mà biểu hiện đáp ứng với kháng nguyên này, Revaxis và tập hợp peptit CD8 là các kháng nguyên được sử dụng để tạo ra phần lớn dữ liệu tiềm năng cho các kháng thể kháng LAG3.

Máu ngoại vi được thu gom từ những người tình nguyện khỏe mạnh ở ngày 0 (25mL) và ngày thứ 5 (75mL) của thử nghiệm và được sử dụng để điều chế tế bào đơn nhân bằng cách li tâm gradien tỷ trọng tạo mảng Ficoll (ficollplaque density gradient centrifugation). Các PBMC được điều chế ở ngày 0 được đánh dấu bằng cách sử dụng kit tăng sinh tế bào Violet CellTrace™, theo chỉ dẫn của nhà sản xuất, sau đó chúng được rửa, cấy vào các đĩa nuôi cấy mô đáy phẳng có 24 lỗ với mật độ $2 \times 10^6/\text{mL}$ trong môi trường và được kích thích bằng kháng nguyên (Revaxis và tập hợp peptit CD8 được sử dụng với mức pha loãng 1 trong 1000; peptit CMVpp65 được sử dụng với mức pha loãng 1 trong 100). Các PBMC được ủ trong 5 ngày ở 37°C trong lò ủ được làm ẩm 5% CO_2 .

Các tế bào thể cho cùng nguồn NK được tinh chế từ các PBMC được điều chế vào ngày thứ 5 của thử nghiệm bằng cách chọn lọc âm sử dụng các kit của Invitrogen hoặc Miltenyi Biotec theo các hướng dẫn cụ thể của từng nhà sản xuất. Các tế bào NK đã tinh chế được đếm và pha loãng đến mật độ $1,3 \times 10^6/\text{mL}$ trong môi trường.

Các tế bào mà đã được kích thích với kháng nguyên trong 5 ngày được rửa, được đếm và pha loãng đến mật độ $2 \times 10^6/\text{tế bào sống}/\text{mL}$ trong môi trường.

Các tế bào thể cho cùng nguồn NK ($80\mu\text{L}$) và các tế bào đã hoạt hóa kháng nguyên ($100\mu\text{L}$) được hút vào các ống FACS polystyren đáy tròn có dung tích 5mL với kháng thể thử nghiệm hoặc môi trường thử nghiệm ($20\mu\text{L}$). Các nồng độ cuối của các kháng thể kháng LAG-3 được thử nghiệm nằm trong khoảng từ 1000 đến $0,015\text{ng}/\text{mL}$. Các mẫu này được ủ trong 18 giờ ở 37°C trong lò ủ tạo ẩm 5% CO_2 . Sau 18 giờ, các mẫu thử nghiệm ADCC được phân tích sự có mặt của các tế bào T dương tính LAG-3 đặc hiệu kháng nguyên bằng cách sử dụng phương pháp đo tế bào dòng. Một cách vắn tắt, các mẫu được rửa trong dung dịch đệm FACS, được phong bế bằng IgG người ($3\mu\text{g}/\text{ống}$), và ủ với các kháng thể chuột liên hợp phát huỳnh quang kháng CD4, CD8, CD337, CD25 và LAG-3 người trong 30 phút trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng. Sau bước rửa trong PBS, các tế bào được ủ với sự có mặt của tế bào chết màu xanh lục cố định được trong 30 phút trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu này sau cùng được rửa bằng PBS, được cố định và phân tích bằng cách phân tích tế bào theo dòng bằng cách đặt thời gian thu 60 giây với tốc độ dòng $1\mu\text{L}$ trên giây.

Tất cả dữ liệu mẫu được thu bằng cách sử dụng máy đếm tế bào dòng BD

FACSCanto II Flow Cytometer với phần mềm FACS Diva version 6.1.3 (BD BioSciences). Thuốc nhuộm tế bào chết màu xanh lục cố định Live/Dead được sử dụng làm chỉ thị loại trừ tế bào chết và kiểu tương đương thích hợp và các đối chứng FMO-1 được sử dụng để xác định các quần thể âm tính. Một cách vắn tắt, các tế bào chết được loại bỏ khỏi phép phân tích bằng cách sử dụng biểu đồ tán xạ (FSC-A) theo độ phát huỳnh quang ở FL1 (nhuộm tế bào chết màu xanh lục). Sau đó các vạch đôi được loại khỏi phép phân tích bằng cách sử dụng biểu đồ tán xạ thẳng FSC-W theo biểu đồ tán xạ bên FSC-H. Các lympho bào đơn sống sót được xác nhận và được che bằng cách sử dụng biểu đồ tán xạ thẳng (FSC-A) theo biểu đồ tán xạ bên (SSC-A). Các tế bào T đặc hiệu kháng nguyên CD4 được xác nhận từ quần thể các tế bào được che này lần lượt sử dụng các biểu đồ huỳnh quang CD4 theo SSC-A và huỳnh quang thuốc nhuộm tím theo huỳnh quang CD4. Các tế bào T CD4 đặc hiệu kháng nguyên được xác nhận bởi mức giảm huỳnh quang thuốc nhuộm tím. Biểu đồ khác của huỳnh quang CD25 theo huỳnh quang LAG-3 được lập để xác nhận tình trạng hoạt hóa của quần thể các tế bào này và xác nhận rằng chúng biểu hiện LAG-3. Các biểu đồ tương tự được lập để nhận diện các tế bào T CD8 đặc hiệu kháng nguyên.

Tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD4 và CD8 đặc hiệu kháng nguyên có trong từng mẫu (là tỷ lệ phần trăm của quần thể lympho bào sống sót) được ghi nhận. Việc lấy khớp đường cong có độ dốc thay đổi phi tuyến của các dữ liệu này được lập biểu đồ và các giá trị EC50 được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism (v5.03).

Để tính mức cực đại của sự suy kiệt quan sát được trong thử nghiệm, ở nồng độ cao nhất của kháng thể được thử nghiệm, công thức sau đây được sử dụng: $(1 - (\% \text{ tế bào T đặc hiệu kháng nguyên còn lại sau khi xử lý kháng thể}) / (\% \text{ tế bào T đặc hiệu kháng nguyên còn lại không có kháng thể})) * 100$.

Dữ liệu tiềm năng về sự suy kiệt của các tế bào T CD4 và CD8 đặc hiệu kháng nguyên dương tính LAG3 bởi H5L7BW và H5L7 được tạo ra bằng cách sử dụng hệ thử nghiệm *in vitro* được mô tả chi tiết trên đây. H5L7BW gây ra sự suy kiệt các tế bào T CD4 và CD8 đặc hiệu kháng nguyên dương tính LAG3 bởi ADCC ở sáu trong bảy thể cho được nghiên cứu về sự biến mất các kiểu tế bào tương ứng. Khả năng của H5L7BW trong các tế bào T CD4 đặc hiệu kháng nguyên, như được định lượng bằng các giá trị EC50, nằm trong khoảng từ 14pg/mL đến 3,4ng/mL với các mức suy kiệt tối đa nằm trong khoảng từ 44 đến 78%. Khả năng của kháng thể này trong các tế bào T CH8 dương

tính LAG-3 đặc hiệu kháng nguyên nằm trong khoảng từ 122pg/mL đến 17,5ng/mL, với các mức suy kiệt tối đa nằm trong khoảng từ 39 đến 87%. H5L7 gây ra các mức suy kiệt thấp, hoặc bị bất hoạt, trong các thể cho được nghiên cứu.

Ví dụ 7: Đánh giá hoạt tính làm suy kiệt của H5L7BW và H5L7 trong mẫu ghép ngoại lai PBMC người/SCID chuột *in-vivo*

Thử nghiệm này đề cập đến việc sử dụng mẫu ghép ngoại lai PBMC người/SCID chuột để đánh giá hiệu lực suy kiệt *in vivo* của kháng thể H5L7BW gây suy kiệt LAG-3 được afucosyl hóa, được nhân hóa hoàn toàn, đơn dòng trên các tế bào T người đã hoạt hóa. Các tế bào đơn nhân trong máu ngoại biên người tự nguyện khỏe mạnh (các PBMC) được tách và kích thích qua đêm (kháng CD3, IL-12) để cảm ứng sự biểu hiện LAG-3 trước khi tiêm vào phúc mạc của chuột SCID bị tổn thương miễn dịch. Các kháng thể suy kiệt LAG-3 hoặc các kháng thể đối chứng cùng được sử dụng trong phúc mạc hoặc tiêm vào tĩnh mạch.

Sự suy kiệt của các tế bào dương tính LAG-3 được đánh giá bằng cách đếm tế bào dòng trong các mẫu rửa màng bụng 5 hoặc 24 giờ sau khi tiêm tế bào.

Chuột được tiêm huPBMC đã hoạt hóa (4×10^6 - 2×10^7 tế bào trong 0,4ml PBS) theo đường trong màng bụng. Tùy thuộc vào cách thức nghiên cứu cụ thể, các kháng thể LAG-3 hoặc các đối chứng huIgG1 BioWa cùng được sử dụng theo đường trong màng bụng với huPBMC hoặc chuột được xử lý sơ bộ theo đường trong tĩnh mạch 18 giờ trước khi tiêm huPBMC. 5 hoặc 24 giờ sau khi tiêm tế bào, chuột được an tử, quá trình rửa màng bụng được tiến hành và hàm lượng tế bào của dung dịch đệm rửa được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng. Một cách vắn tắt, quá trình rửa màng bụng bao gồm rửa khoang phúc mạc nguyên vẹn 3 x 5ml sử dụng PBS lạnh chứa 3mM EDTA.

Tất cả các dữ liệu mẫu được yêu cầu sử dụng máy đếm tế bào dòng BD FACSCanto II Flow Cytometer với phần mềm FACS Diva version 6.1.3 (BD BioSciences). Khoảng 1×10^6 tế bào (nếu có thể) được bổ sung cho từng ống FACS, Huyền phù tế bào được ly tâm ở 1500 vòng/phút trong 10 phút, và sau đó các viên được tạo huyền phù lại trong 3ml PBS. Các dịch nổi sau đó được lắng gạn cẩn thận và các hạt tế bào được tạo huyền phù trong 100µl dung dịch đệm rửa FACS lạnh. 15µl chất phản ứng phong bế FcR sau đó được bổ sung cho từng ống và các tế bào được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. 5µl mỗi kháng thể nhuộm màu (10µl kháng thể 17B4-PE phát

hiện/tạo khối kháng LAG-3 được pha loãng trước với tỷ lệ 1:100) hoặc nhóm đối chứng kiểu tương đương sau đó được lần lượt bổ sung và ủ trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng được bảo vệ tránh ánh sáng. Các tế bào được rửa bằng cách bổ sung 4ml dung dịch đệm FACS cho mỗi ống và li tâm ở 1500 vòng/phút trong 5 phút sau đó dịch nổi được lắng gạn kỹ. Bước rửa này được lặp lại. Sau cùng, các tế bào lại được tạo huyền phù trong 300µl dung dịch đệm FACS và được phân tích bằng cách đếm tế bào theo dòng. Ngoài sự phát hiện LAG-3 bằng cách sử dụng kháng thể 17B4-PE chặn LAG-3 được đánh dấu huỳnh quang, tế bào T sau đây và các gen đánh dấu sự hoạt hóa được sử dụng cho kiểu hình tế bào T: CD45, CD4, CD8, và CD25. Tỷ lệ phần trăm của các tế bào T CD4 và CD8 được biểu hiện dưới dạng phần trăm của các tế bào dương tính CD45. Các quần thể tế bào T dương tính LAG-3 được biểu hiện dưới dạng phần trăm của các quần thể gốc CD4 và CD8 của chúng.

Phần mềm FACS Diva version 6.1.3 được sử dụng để tạo ra các phép phân tích gián đoạn về số lượng/trường hợp tế bào riêng rẽ và phần trăm quần thể tế bào. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SAS version 9.2.2 sử dụng mô hình tuyến tính tổng quát cho dữ liệu nhị thức. Quá trình này phân tích trực tiếp các mô hình đếm tế bào dưới dạng tỷ lệ của quần thể gốc. Theo cách này, kích cỡ của quần thể gốc được xét đến trong suốt quá trình phân tích. Giá trị trung bình được tính theo tỷ lệ của kiểu tế bào đích cho mỗi quá trình xử lý, cùng với khoảng tin cậy 95%. Các giá trị này được thể hiện theo phần trăm.

Các phép so sánh theo dự kiến của các mẫu xử lý so với mẫu đối chứng được tiến hành bằng cách sử dụng các tỷ lệ cơ hội. Tỷ lệ này thể hiện cơ hội có kiểu tế bào đích trong một mẫu xử lý là tỷ số với cơ hội có kiểu tế bào đích trên mẫu xử lý đối chứng. Tỷ lệ cơ hội < 1 biểu thị cơ hội có kiểu tế bào trong mẫu xử lý mong muốn giảm đi so với mẫu đối chứng.

Tất cả các thử nghiệm được thực hiện sử dụng các PBMC từ các thể cho máu khỏe mạnh và vì thể tích máu lớn được yêu cầu cho từng thử nghiệm, nên không sử dụng thể cho nhiều hơn một lần. Các mức biểu hiện LAG-3 sau khi kích thích qua đêm thay đổi nhiều giữa các thể cho (nằm trong khoảng từ 2 đến 73% mức biểu hiện bề mặt tế bào) nhưng các sự chênh lệch về các mức biểu hiện này không ảnh hưởng lớn đến hiệu lực gây suy kiệt cao của các kháng thể được thử nghiệm.

Mẫu PBMC người/SCID chuột *in vivo* được sử dụng thành công để thể hiện sự suy kiệt các tế bào T biểu hiện LAG-3 người đã hoạt hóa trong phúc mạc của chuột SCID bị tổn thương miễn dịch. Tùy thuộc vào thể cho, đường sử dụng và thời điểm phân tích, khoảng từ 84,22 đến 99,71% tế bào T CD4 người dương tính LAG-3 và khoảng từ 84,64 đến 99,62% tế bào T CD8 người dương tính LAG-3 bị suy kiệt. Như được thể hiện ở Fig. 2, việc cùng sử dụng 5mg/kg H5L7BW với PBMC người đã hoạt hóa trong phúc mạc của chuột SCID dẫn đến mức suy kiệt khá cao của các tế bào T dương tính CD4 và CD8 LAG-3 24 giờ sau khi tiêm so với các con vật được tiêm IgG đối chứng.

Fig. 3 thể hiện sự so sánh giữa 5mg/kg H5L7BW và H5L7 5 giờ sau khi cùng sử dụng trong phúc mạc với PBMC người đã hoạt hóa như được mô tả trên đây. Cả hai kháng thể đều cảm ứng mức suy kiệt khá cao của tế bào CD4 và CD8 T LAG-3 dương tính (Fig. 3A).

Như được thể hiện trên Fig. 4, việc sử dụng 5mg/kg H5L7BW theo đường tĩnh mạch dẫn đến mức suy kiệt cao đáng kể về mặt thống kê của các tế bào T dương tính LAG-3 sau 5 giờ (Fig. 4A), tương tự với những gì quan sát được trong các thử nghiệm với việc cùng sử dụng trong màng bụng các kháng thể suy kiệt LAG-3. Phép so sánh giữa H5L7BW, H5L7 và IMP731 được sử dụng theo đường trong tĩnh mạch (đều ở mức 5mg/kg) 5 giờ sau khi sử dụng PBMC người đã hoạt hóa theo đường trong phúc mạc đã thể hiện các hiệu lực suy kiệt rất giống nhau giữa 3 phân tử được so sánh với các con vật được xử lý bằng nhóm đối chứng (Fig. 5). Mỗi trong 3 kháng thể làm suy kiệt LAG-3 được thử nghiệm đều gây ra sự giảm đáng kể số lượng các tế bào T CD4 và CD8 dương tính LAG-3 (Fig. 5A) với H5L7BW chứng tỏ hiệu suất suy kiệt lớn hơn so với H5L7 hoặc IMP731.

Ví dụ 8: Phân tích liên kết của các kháng thể nhân hóa kháng LAG-3 với các thụ thể Fc gamma người hòa tan tái tổ hợp sử dụng ProteOn™

Sự liên kết FcγRIIIa người được xem xét để đánh giá khả năng của H5L7 và H5L7BW gây ra độc tính gây độc tế bào qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể (ADCC). các kháng thể H5L7 và H5L7BW kháng LAG-3 được đánh giá về sự liên kết với thụ thể FcγRIIIa người hòa tan được tái tổ hợp ngoài các thụ thể FcγRI và FcγRII sử dụng máy cảm biến sinh học ProteOn™ XPR36 (BioRad™), và được so sánh với kháng thể khảm IMP731.

IgG kháng poly-histidin đã được cố định trên chip cảm biến sinh học GLM nhờ sự kết cặp amin bậc một. Bề mặt này được sử dụng làm bề mặt bắt giữ các thụ thể Fc gamma người được đính poly-histidin. Các kháng thể được thử nghiệm được sử dụng làm mẫu phân tích và được thử nghiệm ở 2048nM, 512nM, 128nM, 32nM và 8nM với thuốc tiêm 0nM (tức là chỉ có dung dịch đệm) được sử dụng để quy chiếu hai lần các đường cong liên kết. Bề mặt IgG kháng poly-histidin đã được hoàn nguyên bằng axit phosphoric 100mM giữa các phản ứng. Thử nghiệm được thực hiện trên ProteOn XPR36 Protein Array Interaction System ở 25°C và sử dụng HBS-EP làm dung dịch đệm vận hành. Dữ liệu được phân tích cho từng thụ thể riêng biệt, đặt R-max chung và sử dụng chế độ cân bằng (Equilibrium Model) có sẵn của phần mềm phân tích ProteOn. Các phân tử đối chứng được chạy ở thời điểm bắt đầu và kết thúc của quá trình thiết lập mẫu cần được thử nghiệm để đảm bảo khả năng so sánh của các kết quả. Dữ liệu được so sánh từ hai thử nghiệm và các kháng thể đối chứng lại được sử dụng làm đối chứng giữa các thử nghiệm.

Các kết quả thể hiện rằng H5L7BW liên kết cả các dạng đa hình của FcγRIIIa (valin V158 và phenylalanin F158) với ái lực được gia tăng khoảng 10 lần so với H5L7 (xem Bảng 6). Kháng thể được fucosyl hóa H5L7 liên kết với FcγRIIIa có ái lực tương tự như kháng thể khả IMP731.

Không có sự thay đổi đáng kể nào giữa sự liên kết của các kháng thể kháng LAG-3 nhân hóa được fucosyl hóa và được afucosyl hóa cho các thụ thể FcγRI hoặc FcγRIIa.

Bảng 6: Sự liên kết của H5L7 và H5L7BW với các thụ thể Fc gamma người

Kháng thể	FcγRI (nM)	FcγRIIa R131 (nM)	FcγRIIa H131 (nM)	FcγRIIIa V158 (nM)	FcγRIIIa F158 (nM)
IMP731	39,0	2620,0	1280,0	406,0	1750,0
H5L7	26,3	792,0	638,0	236,0	752,0
H5L7BW	26,4	1490,0	1430,0	21,8	81,1

Các trình tự

Bảng 7: Tóm tắt trình tự

Trình tự	Dấu hiệu nhận biết trình tự (SEQ ID No.)	
	Trình tự axit amin	Chuỗi polynucleotit
H5L7, CDRL1 (được xác định theo Kabat)	1	57
H5L7, CDRL2 (được xác định theo Kabat)	2	58
H5L7, CDRL3 (được xác định theo Kabat)	3	59
H5L7, VL	4	60
H5L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	5	61
H5L7, CDRH1 (được xác định theo Kabat)	6	62
H5L7, CDRH2 (được xác định theo Kabat)	7	63
H5L7, CDRH3 (được xác định theo Kabat)	8	64
H5L7, VH	9	65
H5L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	10	66
H1L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	11	67
H1L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	12	68
J7L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	13	69
J7L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	14	70
H4L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	15	71
H4L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	16	72
J11L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	17	73
J11L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	18	74
H2L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	19	75
H2L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	20	76
J13L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	21	77
J13L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	22	78
H7L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	23	79
H7L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	24	80
J0L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	25	81
J0L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	26	82

Trình tự	Dấu hiệu nhận biết trình tự (SEQ ID No.)	
	Trình tự axit amin	Chuỗi polynucleotit
H0L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	27	83
H0L7, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	28	84
H1L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	29	85
H1L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	30	86
H5L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	31	87
H5L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	32	88
J7L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	33	89
J7L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	34	90
J11L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	35	91
J11L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	36	92
J13L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	37	93
J13L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	38	94
H7L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	39	95
H7L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	40	96
J0L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	41	97
J0L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	42	98
H0L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nhẹ	43	99
H0L1, cấu trúc nhân hóa chuỗi nặng	44	100
Vùng hằng định cuối kappa người	45	101
Vùng hằng định IgG1 người	46	102
IMP731, VH	47	103
IMP731, VL	48	104
IMP731, trình tự chuỗi nặng	49	105
IMP731, trình tự chuỗi nhẹ	50	106
LAG-3-ECD-His6 người tái tổ hợp	51	107
LAG-3-ECD-His6 khỉ Cynomolgus macaque tái tổ hợp	52	108
LAG-3 ECD-His6 khỉ đầu chó tái tổ hợp	53	109
Đoạn dẫn đầu được sử dụng cho các cấu trúc chuỗi nặng và chuỗi nhẹ biến thể nhân hóa	54	110
Đoạn dẫn đầu IMP731	55	111
Đoạn dẫn đầu được sử dụng cho các cấu trúc LAG-3 hòa tan được	56	112

SEQ ID NO. 1

KSSQSLLNPSNQKNYLA

SEQ ID NO.2

FASTRDS

SEQ ID NO.3

LQHFGTPPT

SEQ ID NO. 4

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKR

SEQ ID NO. 5

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO. 6

AYGVN

SEQ ID NO. 7

MIWDDGSTDYDSALKS

SEQ ID NO. 8

EGDVAFDY

SEQ ID NO. 9

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
YDSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO. 10

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
YDSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO. 11

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.12

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.13

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSVCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.15

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.16

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWLGMWDDGSTD
 YNSALKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ

SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.17

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.18

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YDSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.19

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.20

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY

SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.21

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.22

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
YDSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.23

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.24

QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
YDSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPPKPDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.25

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV

AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.26

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
YNSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNPSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.28

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
YNSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.29

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.30

QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD

YNSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.31

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.32

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
 YDSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.33

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQHFGTPTTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.34

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP

REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.35

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.36

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGFSLTAYGVNWRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YDSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.37

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYLSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.38

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSAAYGVNWRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YDSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.39

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.40

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
 YDSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.41

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.42

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGTF SAYGVNWVRQAPGQGLEWMGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPSSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.43

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQKPGKAPKLLVYFAS
 TRDSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQHFGTPPTFGQGTKLEIKRTV
 AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
 KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.44

QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTVSGGSISAYGVNWIRQPPGKGLEWIGMIWDDGSTD
 YNSALKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAREGDVAFDYWGQGTLVTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.45

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
 DSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.46

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
 TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
 SKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.47

QVQLKESGPGGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGMWDDGSTD
 YNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDITARYYCAREGDVAFDYWGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO.48

DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNQLAWYQQKPGQSPKLLVYFAS
 TRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCLQHFGTPTTFGGGTKLEIKR

SEQ ID NO.49 (Lưu ý, đoạn dẫn đầu khác được sử dụng cho các kháng thể khảm)

QVQLKESGPGGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLEWLGMWDDGSTD
 YNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDITARYYCAREGDVAFDYWGQGTTTLTVSS
 ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
 SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
 LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY

TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHNTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO.50

DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLNLSNQNKLAWYQQKPGQSPKLLVYFAS
TRDSGVPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADYFCLQHFGTPPTFGGGTKLEIKRTV
AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO.51

LQPGAIEVPVWVAQEGAPAQLPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAAAPGHPL
APGPHPAAPSSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRADAGEYRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDR
PASVHWFRNRGQGRVPVRESPPHHHLAESFLFLPQVSPMDSGPWGCIITYRDGFNVSIM
YNLTVLGLPPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTRSFLLTAKWTPPGGGPDLLVTGD
NGDFTLRLEDVSAQAQAGTYTCHIRLQEQQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCE
VTPVSGQERFVWSSLDTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFT
ELSSPPHHHHH

SEQ ID NO.52

PQPGAIEISVVWVAQEGAPAQLPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAPGHPP
APGHRPAAPYSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCSFSRPDR
PASVHWFRSRGQGRVPVQGSPPHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCIITYRDGFNVSIM
YNLTVLGLPATPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAPPGGGPDLLVAGD
NGDFTLRLEDVSAQAQAGTYICHIRLQGGQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCE
VTPASGQEHFVWSPLNTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFT
ELSSPPHHHHH

SEQ ID NO.53

PQPGAIEISVVWVAQEGAPAQLPCSPITPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDSGPPAPAPGHPP
APGHRPAAPYSWGPRPRRYTVLSVGPGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRP
ARRADAGEYRATVHLRDRALSCRLRLRVGQASMTASPPGSLRTSDWVILNCSFSRPDR
PASVHWFRSRGQGVVPVQESPPHHHLAESFLFLPHVGPMDSGLWGCIITYRDGFNVSIM
YNLTVLGLEPTTPTPLTVYAGAGSRVELPCRLPPAVGTQSFLTAKWAPPGGGPDLLVVG
NGNFTLRLEDVSAQAQAGTYICHIRLQGGQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSGLGKLLCE

VTPASGQERFVWSPLNTPSQRSFSGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLHQGERLLGAAVYFT
ELSSPHHHHHH

SEQ ID NO.54

MGWSCIIILFLVATATGVHS

SEQ ID NO.55

MESQTQVLMFLLLWVSGACA

SEQ ID NO.56

MPLLLLLLPLL WAGALA

SEQ ID NO. 57

AAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCTGGCC

SEQ ID NO. 58

TTCGCCTCTACCAGGGATTCC

SEQ ID NO. 59

CTGCAGCACTTCGGCACCCCTCCCACT

SEQ ID NO. 60

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGT

SEQ ID NO. 61

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA

GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 62

GCCTACGGCGTCAAC

SEQ ID NO. 63

ATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGACTACGACAGCGCCCTGAAGAGC

SEQ ID NO. 64

GAGGGCGACGTGGCCTTCGATTAC

SEQ ID NO. 65

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC

SEQ ID NO. 66

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA

GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 67

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
 GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 68

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
 TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
 GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
 TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT

GTCTTGGAAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCTGTTCCTGTTCCTGTTCCTGTTCCTGTTC
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 69

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 70

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA

GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCG
CCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCACAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCCTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 71

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA

AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 72

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGCTGGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGCTGACCATCAGCAAGGACAACAGCAAGAACCAGG
TGAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 73

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA

CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTCCGGCACCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 74

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
 TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA
 GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAAGCACCG
 CCTACATGGAAGTGAAGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 75

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCACTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGCTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 76

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCAAGGACAACAGCAAGAACCAGG
TGAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG

TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 77

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 78

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAACTGGGTGAGGCA
GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCGACCG
CCTACATGGAACCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA

TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 79

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
 GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTCGGCACCCCTCCCCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 80

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
 TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
 GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
 TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAGCG

GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGA
GAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 81

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 82

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG

TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA
 GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCG
 CCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCCGA
 GAACAATAACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 83

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACCCCAGCAACCAGAAGAACTACCT
 GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTTCGGCACCCCTCCCCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC

AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 84

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 85

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT

GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTCCGGCACCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 86

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
 TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
 GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
 TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG

TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 87

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 88

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCTTCTCCCTGACCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC

AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAAC TACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTT CAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 89

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTT CAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCACCTTTTGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTT CATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAAC TTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 90

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAACTGGGTGAGGCA
GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCGACCG
CCTACATGGAAC T GAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA

[illegible]

SEQ ID NO. 91

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTACGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCTCCCCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 92

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTTCTCTCTCACTGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA
GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCGAGCACCG

CCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCTTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCAGAAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 93

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
 CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
 GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTTCGGCACCCCTCCCCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 94

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA
GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAGCACCG
CCTACATGGAACTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCTGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 95

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG

CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 96

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
 TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
 GCCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACGACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
 TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
 AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
 TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
 CAAG

SEQ ID NO. 97

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA

CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
 GGCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
 ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
 CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
 CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
 GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
 CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
 GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
 AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
 AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
 GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 98

CAGGTGCAGCTCGTGCAGAGCGGGGCCGAAGTCAAGAAACCCGGCAGCTCCGTGAAGG
 TGAGCTGCAAGGCCAGCGGCGGCACCTTCAGCGCCTACGGCGTGAAGTGGGTGAGGCA
 GGCTCCCGGCCAGGGCCTGGAGTGGATGGGCATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
 TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCACCGCCGACAAGAGCACCAAGCACC
 CCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTATTGCGCCAG
 GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
 GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAAGCG
 GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
 GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
 AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
 CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
 GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCGAG
 CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
 TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
 GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
 AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
 AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
 CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
 TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
 GAACAACCTACAAGACCACCCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC

AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 99

GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCCTCTAGCCTCAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGA
CCATCACCTGCAAGAGCAGCCAGAGCCTGCTGAACGGCAGCAACCAGAAGAACTACCT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGGTCTACTTCGCCTCT
ACCAGGGATTCCGGCGTCCCCAGCAGGTTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGACTTCA
CACTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGCA
CTTCGGCACCCCCTCCCACCTTTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATTAAGCGTACGGTG
GCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCG
CCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAA
GGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGC
AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGA
AGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA
GAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 100

CAGGTGCAGCTCCAGGAGAGCGGCCCCGGCCTGGTGAAGCCTAGCGAGACCCTGAGCC
TGACCTGCACCGTGAGCGGCGGCTCCATCAGCGCCTACGGCGTCAACTGGATCAGGCA
GCCCCCGGCAAAGGCCTGGAGTGGATTGGGATGATCTGGGACGACGGCAGCACCGAC
TACAACAGCGCCCTGAAGAGCAGGGTGACCATCAGCGTGGACACCAGCAAGAACCAGT
TCAGCCTGAAGCTGAGCAGCGTGACTGCCGCCGACACCGCCGTCTATTACTGCGCCAG
GGAGGGCGACGTGGCCTTCGATTACTGGGGCCAGGGCACACTAGTGACCGTGTCCAGC
GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACTGAACCAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCTGTTCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC

AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC
AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 101

ACGGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGATGAGCAGCTGAAGAGCG
GCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA
GTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAG
GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACT
ACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGT
GACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

SEQ ID NO. 102

GCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCCAGCG
GCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGT
GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAG
AGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGTAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
GGTGGAGCCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGCCCCCCCCTGCCCTGCCCCCGAG
CTGCTGGGAGGCCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCCCAAGCCTAAGGACACCCTGATGA
TCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGATGTGAGCCACGAGGACCCTGA
GGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAATGCCAAGACCAAGCCC
AGGGAGGAGCAGTACAACAGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC
AGGATTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGC
CCCTATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTAC
ACCCTGCCCCCTAGCAGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG
TGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA
GAACAACCTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGATGGCAGCTTCTTCCTGTAC

AGCAAGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGCAGGGCAACGTGTTTCAGCTGCTCCG
TGATGCACGAGGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCCTGG
CAAG

SEQ ID NO. 103

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCA
TCACATGCACCGTCTCAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAAGTGGGTTCGCCA
GCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAATGATATGGGATGATGGAAGCACAGAC
TATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAG
TTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAAGTATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAG
AGAAGGGGACGTAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

SEQ ID NO. 104

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTCAGTAGGACAGAAGGTCA
CTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAGAACTACTT
GGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTATACTTTGCATCC
ACTAGGGATTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
CTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACA
TTTTGGCACTCCTCCGACGTTCGGTGGAGGCACCAAAGTGGAAATCAAACGG

SEQ ID NO. 105

CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGTCCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCA
TCACATGCACCGTCTCAGGGTTCTCATTAACCGCCTATGGTGTAAGTGGGTTCGCCA
GCCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAATGATATGGGATGATGGAAGCACAGAC
TATAATTCAGCTCTCAAATCCAGACTGAGCATCAGTAAGGACAACCTCCAAGAGCCAAG
TTTTCTTAAAAATGAACAGTCTGCAAAGTATGACACAGCCAGGTACTACTGTGCCAG
AGAAGGGGACGTAGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
GCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTG
GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGT
GTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAG
TCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCA
CCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAA
AGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAGTACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAA
CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGA
TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGA

GGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
 CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC
 AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGC
 CCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTAC
 ACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGG
 TCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGA
 GAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC
 AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCG
 TGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGG
 TAAA

SEQ ID NO. 106

GACATTGTGATGACACAGTCTCCCTCCTCCCTGGCTGTGTCAGTAGGACAGAAGGTCA
 CTATGAGCTGCAAGTCCAGTCAGAGCCTTTTAAATGGTAGCAATCAAAGAAGTACTT
 GGCCTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGTCTCCTAAACTTCTGGTATACTTTGCATCC
 ACTAGGGATTCTGGGGTCCCTGATCGCTTCATAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
 CTCTTACCATCAGCAGTGTGCAGGCTGAAGACCTGGCAGATTACTTCTGTCTGCAACA
 TTTTGGCACTCCTCCGACGTTTCGGTGGAGGCACCAAACCTGGAAATCAAACGGACCGTG
 GCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTG
 CCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAA
 GGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC
 AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGA
 AACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGTTCGCCCCGTACAAA
 GAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO. 107

CTCCAGCCAGGGGCTGAGGTCCCGGTGGTGTGGGCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGC
 TCCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGT
 CACTTGGCAGCATCAGCCAGACAGTGGCCCGCCCGCTGCCGCCCCCGGCCATCCCCTG
 GCCCCGGCCCTCACCCGGCGGCGCCCTCCTCCTGGGGGCCAGGCCCGCCGCTACA
 CGGTGCTGAGCGTGGGTCCCGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCTGCAGCCCCG
 CGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTATGGCTGCGCCCA
 GCCCCGGCGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCGCGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCC
 TCTCCTGCCGCCTCCGTCTGCGCCTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGG

ATCTCTCAGAGCCTCCGACTGGGTCAATTTGAACTGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGC
 CCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAACCGGGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCCGGGAGT
 CCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCCTCTTCCTGCCCCAAGTCAGCCCCATGGA
 CTCTGGGCCCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAACGTCTCCATCATG
 TATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCCCAACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAG
 CAGGTTCCAGGGTGGGGCTGCCCTGCCGCCTGCCTGCTGGTGTGGGGACCCGGTCTTT
 CCTCACTGCCAAGTGGACTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGACTGGAGAC
 AATGGCGACTTTACCCTTCGACTAGAGGATGTGAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACA
 CCTGCCATATCCATCTGCAGGAACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCAT
 CACAGTGACTCCCAAATCCTTTGGGTACCTGGATCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAG
 GTGACTCCAGTATCTGGACAAGAACGCTTTGTGTGGAGCTCTCTGGACACCCCATCCC
 AGAGGAGTTTCTCAGGACCTTGGCTGGAGGCACAGGAGGCCAGCTCCTTTCCCAGCC
 TTGGCAATGCCAGCTGTACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTGTACTTCACA
 GAGCTGTCTAGCCCACACCACCATCATCACCAT

SEQ ID NO. 108

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGC
 TCCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGT
 CACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCCCGCCCGCTCCCGCCCCGGCCACCCCCCG
 GCCCCGGCCATCGCCCGGCGGCGCCCTACTCTTGGGGGCCCAGGCCCGCCGCTACA
 CAGTGCTGAGCGTGGGTCTGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCCCTGCAGCCCCG
 CGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCGGCGAGCGCGGGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCCA
 GCCCCGGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCC
 TCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCGTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGG
 GTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCAATTTGAACTGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGC
 CCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAGCCGTGGCCAGGGCCGAGTCCCTGTCCAGGGGT
 CCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCCTCTTCCTGCCCCATGTGGCCCCATGGA
 CTCTGGGCTCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCATG
 TATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCGCAACTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAG
 CAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCCTGCCTCCTGCTGTGGGGACCCAGTCTTT
 CCTTACTGCCAAGTGGGCTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGCTGGAGAC
 AATGGCGACTTTACCCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACA
 TCTGCCATATCCGTCTACAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCAT
 CACAGTGACTCCCAAATCCTTTGGGTACCTGGCTCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAG

GTGACTCCAGCATCTGGACAAGAACAACCTTTGTGTGGAGCCCCCTGAACACCCCATCCC
AGAGGAGTTTCTCAGGACCATGGCTGGAGGCCAGGAAGCCCAGCTCCTTTCCCAGCC
TTGGCAATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTATACTTCACA
GAACTGTCTAGCCCACACCACCATCATCACCAT

SEQ ID NO. 109

CCCCAGCCAGGGGCTGAGATCTCGGTGGTGTGGGCCAGGAGGGGGCTCCTGCCCAGC
TCCCCTGCAGCCCCACAATCCCCCTCCAGGATCTCAGCCTTCTGCGAAGAGCAGGGGT
CACTTGGCAGCATCAACCAGACAGTGGCCCGCCGCTCCCGCCCCCGGCCACCCCCCG
GCCCCCGGCCATCGCCCGGCGGGCGCCCTACTCTTGGGGGCCAGGCCCCGCGCTACA
CAGTGCTGAGCGTGGGTCTTGGAGGCCTGCGCAGCGGGAGGCTGCCCCCTGCAGCCCCG
CGTCCAGCTGGATGAGCGCGGCCGGCAGCGCGGGGACTTCTCGCTGTGGCTGCGCCCA
GCCCCGGCGCGCGGACGCCGGCGAGTACCGCGCCACGGTGCACCTCAGGGACCGCGCCC
TCTCCTGCCGCCTTCGTCTGCGCGTGGGCCAGGCCTCGATGACTGCCAGCCCCCAGG
GTCTCTCAGGACCTCTGACTGGGTCATTTTGAACTGCTCCTTCAGCCGCCCTGACCGC
CCAGCCTCTGTGCATTGGTTCCGGAGCCGTGGCCAGGGCCAAGTCCCTGTCCAGGAGT
CCCCCATCACCCTTAGCGGAAAGCTTCCTCTTCCTGCCCCATGTCGGCCCCATGGA
CTCTGGGCTCTGGGGCTGCATCCTCACCTACAGAGATGGCTTCAATGTCTCCATCATG
TATAACCTCACTGTTCTGGGTCTGGAGCCCACAACCTCCCTTGACAGTGTACGCTGGAG
CAGGTTCCAGGGTGGAGCTGCCCTGCCGCCTGCCTCCTGCTGTGGGGACCCAGTCTTT
CCTTACTGCCAAGTGGGCTCCTCCTGGGGGAGGCCCTGACCTCCTGGTGGTTGGAGAC
AATGGCAACTTTACCCTTCGACTAGAGGATGTAAGCCAGGCCAGGCTGGGACCTACA
TCTGCCATATCCGTCTACAGGGACAGCAGCTCAATGCCACTGTCACATTGGCAATCAT
CACAGTGA TCCCAAATCCTTTGGGTACCTGGCTCCCTGGGGAAGCTGCTTTGTGAG
GTGACTCCAGCATCTGGACAAGAACGCTTTGTGTGGAGCCCCCTGAACACCCCATCCC
AGAGGAGTTTCTCAGGACCGTGGCTGGAGGCCAGGAAGCCCAGCTCCTTTCCCAGCC
TTGGCAATGCCAGCTGCACCAGGGGGAGAGGCTTCTTGGAGCAGCAGTATACTTCACA
GAACTGTCTAGCCCACACCACCATCATCACCAT

SEQ ID NO. 110

ATGGGCTGGAGCTGCATCATCCTGTTCTGGTGGCCACCGCTACCGGAGTGCACAGC

SEQ ID NO. 111

ATGGAATCACAGACCCAGGTCCTCATGTTTCTTCTGCTCTGGGTATCTGGTGCCTGTG
CA

SEQ ID NO. 112

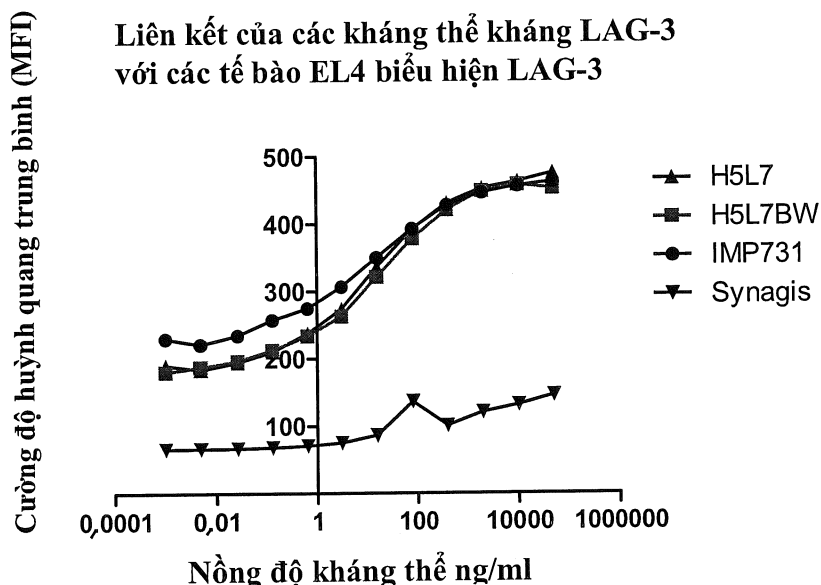
ATGCCGCTGC TGCTACTGCT GCCCCTGCTG TGGGCAGGGG CGCTAGCT

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Protein gắn kết kháng nguyên có khả năng liên kết gen hoạt hóa tế bào bạch huyết 3 (LAG-3) và bao gồm CDRL1, CDRL2 và CDRL3 từ SEQ ID No: 5 và CDRH1, CDRH2 và CDRH3 từ SEQ ID NO: 10.
2. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó protein gắn kết kháng nguyên này có khả năng liên kết LAG-3 biểu hiện trên các tế bào T đã hoạt hóa.
3. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó protein gắn kết kháng nguyên chứa vùng hằng định IgG1 người và có khả năng làm suy kiệt các tế bào T người đã hoạt hóa LAG-3+.
4. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1, trong đó protein gắn kết kháng nguyên này là kháng thể nhân hóa.
5. Kháng thể nhân hóa theo điểm 4, trong đó kháng thể nhân hóa này chứa vùng hằng định IgG1 người.
6. Kháng thể nhân hóa theo điểm 5, trong đó kháng thể này không được fucosyl hóa.
7. Kháng thể nhân hóa bao gồm chuỗi nhẹ biến đổi (VL) của SEQ ID NO: 4 và chuỗi nặng biến đổi (VH) của SEQ ID NO: 9, trong đó kháng thể này không chứa fucoza trên cấu trúc carbohydrat lõi được đính với Asn297.
8. Protein gắn kết kháng nguyên được tạo ra bởi tế bào chủ mà bao gồm vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1.
9. Phương pháp sản xuất protein gắn kết kháng nguyên, bao gồm bước a) nuôi cấy tế bào chủ mà bao gồm vector biểu hiện chứa phân tử axit nucleic mã hóa protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1 dưới các điều kiện thích hợp để biểu hiện protein gắn kết kháng nguyên và b) tách protein gắn kết kháng nguyên.
10. Dược phẩm chứa a) protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 1, và b) chất mang dược dụng.
11. Protein gắn kết kháng nguyên theo điểm 8, trong đó gen FUT8 mã hóa alpha-1,6-fucosyltransferaza đã được bất hoạt trong tế bào chủ.

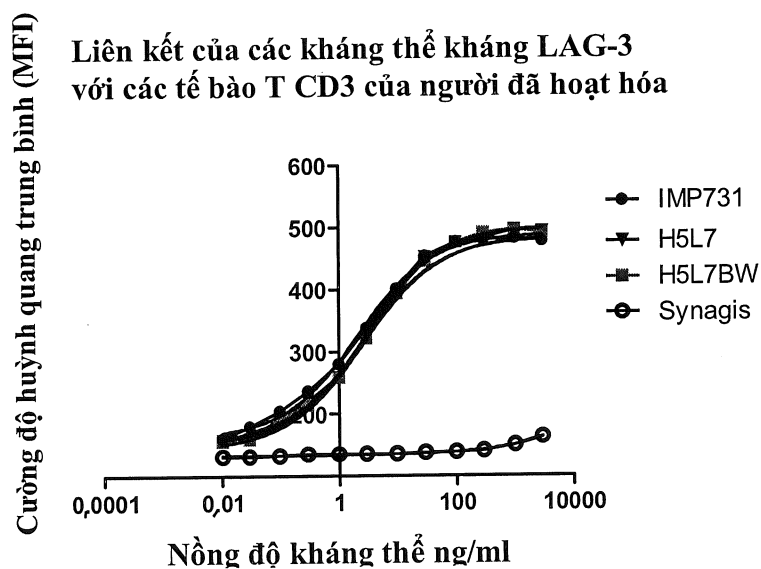
Fig. 1

A



	IMP731	H5L7BW	H5L7
IC50	13,04	16,88	14,22

B



	IMP731	H5L7	H5L7BW	Synagis
IC50	2,141	3,061	3,073	~ 3,597e+010

Fig. 2

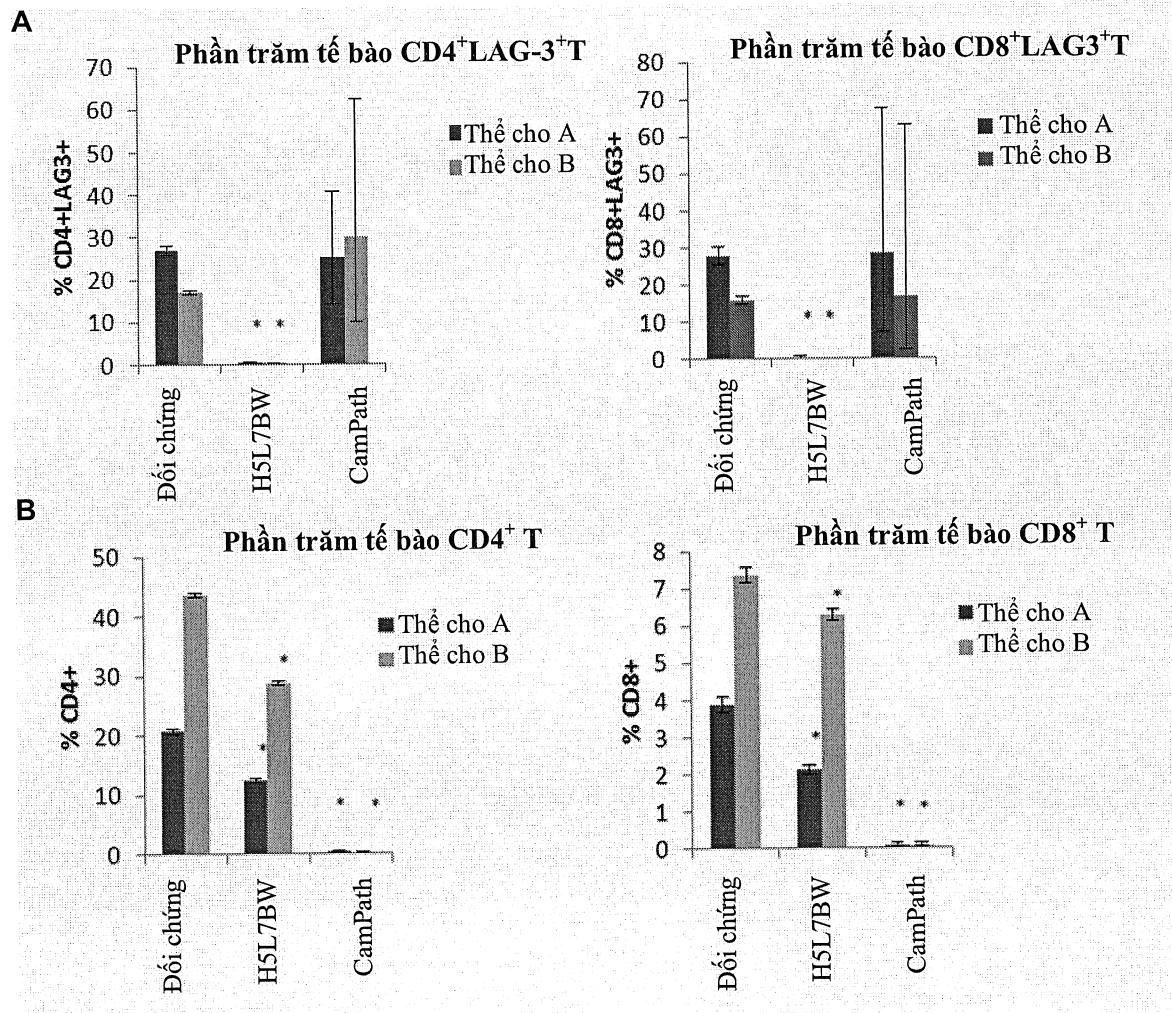
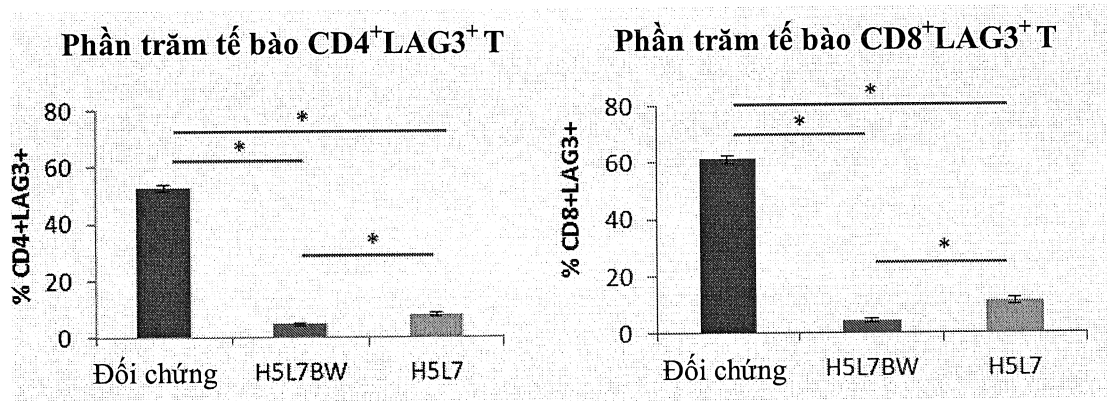


Fig. 3

A



B

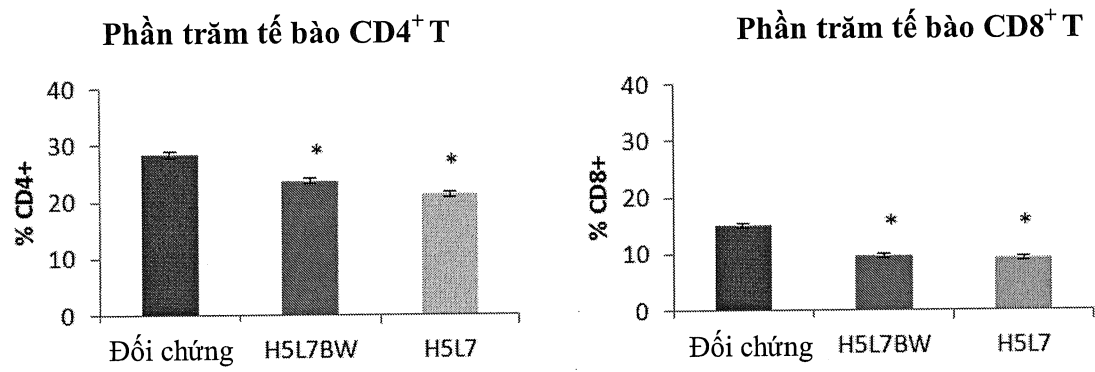
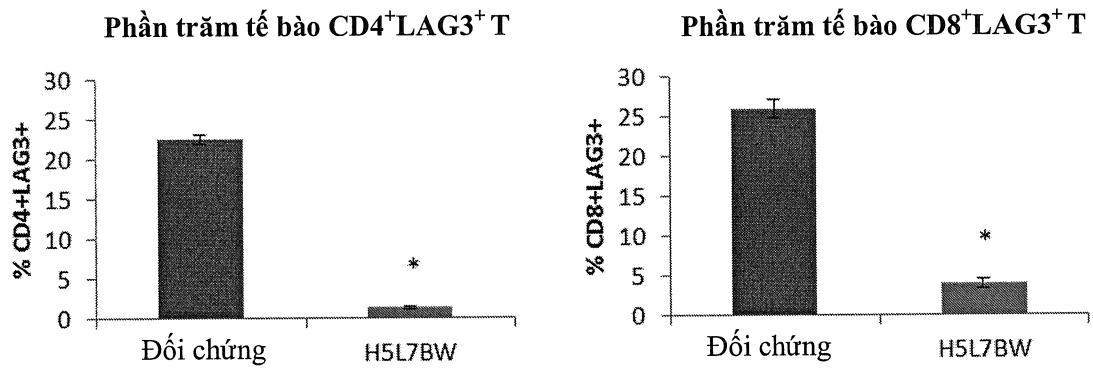


Fig. 4

A



B

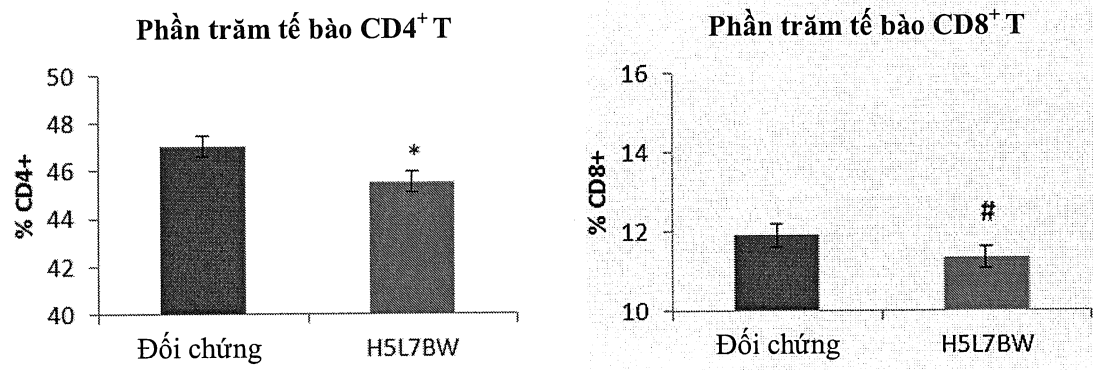
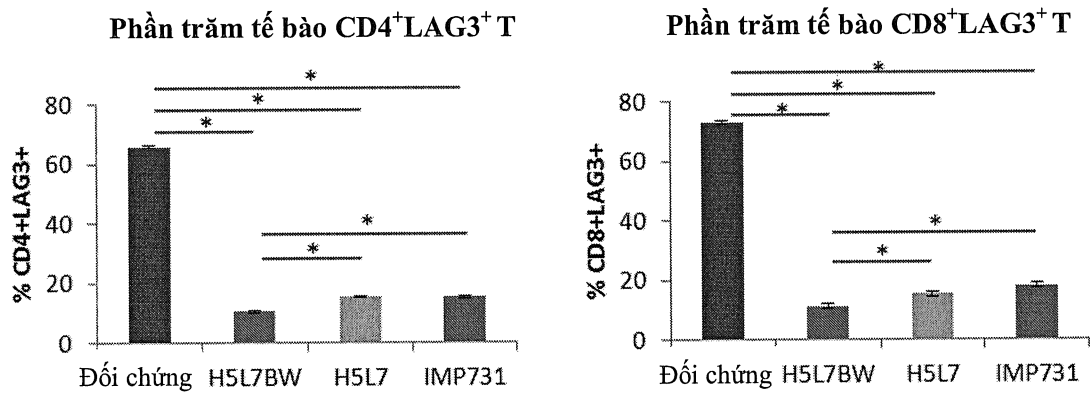
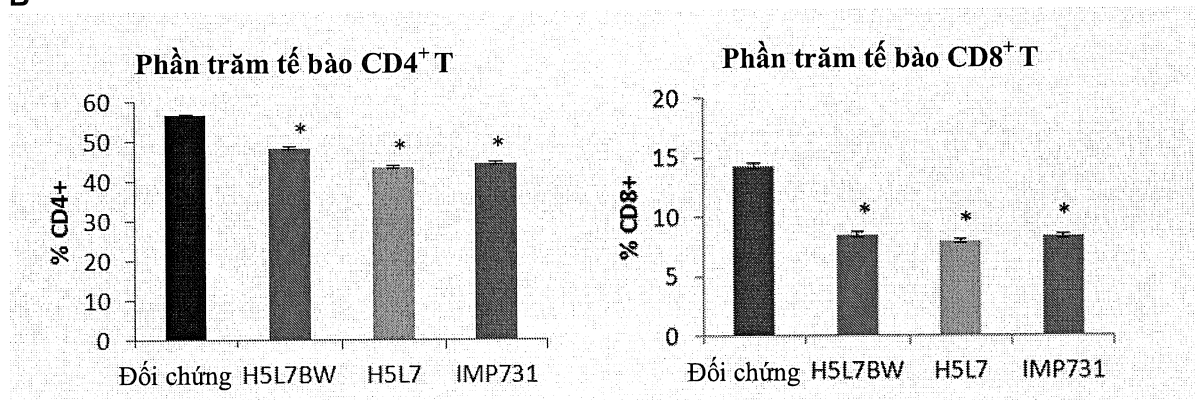


Fig. 5

A



B



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

<120> Protein liên kết kháng nguyên

<130> PB65397P

<160> 112

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 17

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, CDRL1 (Xác định theo Kabat)

<400> 1

Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Pro	Ser	Asn	Gln	Lys	Asn	Tyr	Leu
1				5					10					15	

Ala

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Chuột

<400> 2

Phe	Ala	Ser	Thr	Arg	Asp	Ser
1				5		

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Chuột

<400> 3

Leu	Gln	His	Phe	Gly	Thr	Pro	Pro	Thr
1				5				

<210> 4

<211> 114

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, VL

<400> 4

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 5

<211> 220

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 5

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 6
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Chuột

<400> 6

Ala Tyr Gly Val Asn

1

5

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, CDRH2 (Xác định theo Kabat)

<400> 7

Met	Ile	Trp	Asp	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Ala	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Chuột

<400> 8

Glu	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr
1				5			

<210> 9

<211> 116

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, VH

<400> 9

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

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

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

Gly	Met	Ile	Trp	Asp	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Ala	Leu	Lys
	50					55					60				

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 10

<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 10

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
130						135					140				
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180					185					190		
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260					265					270		
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280					285			
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
	290					295					300				
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340					345					350		

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 11

<211> 220

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 11

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 12

<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 12

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 13

<211> 220

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 13

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 14
<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 14

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

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

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

Gly	Met	Ile	Trp	Asp	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys
	50					55					60				

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

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

Arg	Glu	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val
			100					105					110		

Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala
		115					120					125			

Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu
	130					135					140				

Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160

Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	

Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180					185					190		

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 15
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H4L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 16
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H4L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 16

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala				
		115					120					125							
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu				
	130					135					140								
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly				
145					150					155					160				
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser				
				165					170					175					
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu				
			180					185					190						
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr				
		195					200					205							
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr				
	210					215					220								
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe				
225					230					235					240				
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro				
				245					250					255					
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val				
			260					265					270						
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr				
		275					280					285							
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val				
	290					295					300								
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys				
305					310					315					320				
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser				
				325					330					335					

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 17
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J11L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 17

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 18
<211> 446
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J11L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 18

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 19

<211> 220

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H2L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 19

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 20
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H2L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 20

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 21
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J13L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
 20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 22
<211> 446
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J13L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 22

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg	Glu	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	
			100					105					110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	
		115					120					125				
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	
	130					135					140					
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	
145					150					155					160	
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	
				165					170					175		
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	
			180					185					190			
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	
		195					200					205				
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
	210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260					265					270			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
		275					280					285				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
	290					295					300					
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
305					310					315					320	

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 23
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 23

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 24
<211> 446
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 24

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

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ala	Tyr		
			20					25					30				
Gly	Val	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile		
		35					40					45					
Gly	Met	Ile	Trp	Asp	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asp	Ser	Ala	Leu	Lys		
	50					55					60						
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu		
65					70					75					80		
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala		
				85					90					95			
Arg	Glu	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100					105						110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
		115					120					125					
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
	130					135					140						
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145					150					155					160		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
		195					200					205					
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
225					230					235					240		

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 25
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>

<223> J0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 25

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

Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asn	Pro
			20					25					30		

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

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

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

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

His	Phe	Gly	Thr	Pro	Pro	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile
			100					105					110		

Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125			

Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130					135					140				

Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
145					150					155					160

Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
				165					170					175	

Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			180					185					190		

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 26
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 26

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 27
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 27

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Pro
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 28

<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 28

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 29
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H1L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 29

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 30

<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 30

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu	1	5	10	15
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe	Ser	Leu	Thr	Ala	Tyr	20	25	30	
Gly	Val	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	35	40	45	
Gly	Met	Ile	Trp	Asp	Asp	Gly	Ser	Thr	Asp	Tyr	Asn	Ser	Ala	Leu	Lys	50	55	60	
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	65	70	75	80
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	85	90	95	
Arg	Glu	Gly	Asp	Val	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	100	105	110	
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	115	120	125	
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	130	135	140	
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	145	150	155	160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	165	170	175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	180	185	190	
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	195	200	205	
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	210	215	220	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 31
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H5L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 31

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 32
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H5L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 32

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 33
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 33

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 34
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 34

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 35
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J11L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 35

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 36
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> J11L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 36

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	
210						215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260					265					270			
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
		275					280					285				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
	290					295					300					
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
305					310					315					320	
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
				325					330					335		
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
			340					345					350			
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
		355					360					365				
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
	370					375					380					
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
385					390					395					400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
				405					410					415		
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
			420					425					430			

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 37
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> J13L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 37

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 38

<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J13L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 38

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 39
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 39

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 40
<211> 446
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 40

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asp Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 41
<211> 220
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> JOL1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 41

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 42
<211> 446

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 42

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

30365

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 43
 <211> 220
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 43

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

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

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 44
<211> 446
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 44

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 435 440 445

<210> 45
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Người

<400> 45

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro

85

90

95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 46
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Người

<400> 46

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> 47
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Chuột

<400> 47

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 48
<211> 114
<212> PRT
<213> Chuột

<400> 48

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 100 105 110

Lys Arg

<210> 49
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> IMP731, heavy chain sequence

<400> 49

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

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

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

Gly Met Ile Trp Asp Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
 50 55 60

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

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

Arg Glu Gly Asp Val Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
		195					200					205					
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe		
225					230					235					240		
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro		
				245					250					255			
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val		
			260					265					270				
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr		
		275					280					285					
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val		
	290					295					300						
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys		
305					310					315					320		
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser		
				325					330					335			
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro		
			340					345					350				
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val		
		355					360					365					
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly		
	370					375					380						

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

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

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

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 50

<211> 220

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> IMP731, trình tự chuỗi nhẹ

<400> 50

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

Gln Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Gly
20 25 30

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

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

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

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

His Phe Gly Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 51

<211> 417

<212> PRT

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Gien tái tổ hợp người LAG-3-ECD-His6

<400> 51

Leu Gln Pro Gly Ala Glu Val Pro Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
 1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
 20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
 35 40 45

Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His Pro
 50 55 60

Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
 65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
 85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Ala
 115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Leu
 130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Ala Ser
 145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
 165 170 175

Ser Val His Trp Phe Arg Asn Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Arg
 180 185 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro Gln
 195 200 205

Val Ser Pro Met Asp Ser Gly Pro Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
 210 215 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
 225 230 235 240

Glu Pro Pro Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
 245 250 255

Gly Leu Pro Cys Arg Leu Pro Ala Gly Val Gly Thr Arg Ser Phe Leu
 260 265 270

Thr Ala Lys Trp Thr Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Thr
 275 280 285

Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
 290 295 300

Gln Ala Gly Thr Tyr Thr Cys His Ile His Leu Gln Glu Gln Gln Leu
305 310 315 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Val
340 345 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Ser Leu Asp Thr Pro Ser Gln
355 360 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu Tyr Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

<210> 52
<211> 417
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Gien tái tổ hợp khi cynomolgus LAG-3 ECD-His6

<400> 52

Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
35 40 45

Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Ala Pro Gly His Arg Pro
50 55 60

Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Thr
115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Val
130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Thr Ser
145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
165 170 175

Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln Gly Arg Val Pro Val Gln
180 185 190

Gly Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro His
195 200 205

Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
210 215 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
225 230 235 240

Glu Pro Ala Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
245 250 255

Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val Gly Thr Gln Ser Phe Leu
260 265 270

Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Ala
275 280 285

Gly Asp Asn Gly Asp Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
290 295 300

Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg Leu Gln Gly Gln Gln Leu
305 310 315 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
340 345 350

Ser Gly Gln Glu His Phe Val Trp Ser Pro Leu Asn Thr Pro Ser Gln
355 360 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
405 410 415

His

<210> 53
<211> 417
<212> PRT
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Gien tái tổ hợp khi đầu chó LAG-3 ECD-His6

<400> 53

Pro Gln Pro Gly Ala Glu Ile Ser Val Val Trp Ala Gln Glu Gly Ala
1 5 10 15

Pro Ala Gln Leu Pro Cys Ser Pro Thr Ile Pro Leu Gln Asp Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Arg Arg Ala Gly Val Thr Trp Gln His Gln Pro Asp Ser Gly
 35 40 45

Pro Pro Ala Pro Ala Pro Gly His Pro Pro Ala Pro Gly His Arg Pro
 50 55 60

Ala Ala Pro Tyr Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr Thr Val Leu
 65 70 75 80

Ser Val Gly Pro Gly Gly Leu Arg Ser Gly Arg Leu Pro Leu Gln Pro
 85 90 95

Arg Val Gln Leu Asp Glu Arg Gly Arg Gln Arg Gly Asp Phe Ser Leu
 100 105 110

Trp Leu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Asp Ala Gly Glu Tyr Arg Ala Thr
 115 120 125

Val His Leu Arg Asp Arg Ala Leu Ser Cys Arg Leu Arg Leu Arg Val
 130 135 140

Gly Gln Ala Ser Met Thr Ala Ser Pro Pro Gly Ser Leu Arg Thr Ser
 145 150 155 160

Asp Trp Val Ile Leu Asn Cys Ser Phe Ser Arg Pro Asp Arg Pro Ala
 165 170 175

Ser Val His Trp Phe Arg Ser Arg Gly Gln Gly Gln Val Pro Val Gln
 180 185 190

Glu Ser Pro His His His Leu Ala Glu Ser Phe Leu Phe Leu Pro His
 195 200 205

Val Gly Pro Met Asp Ser Gly Leu Trp Gly Cys Ile Leu Thr Tyr Arg
 210 215 220

Asp Gly Phe Asn Val Ser Ile Met Tyr Asn Leu Thr Val Leu Gly Leu
 225 230 235 240

Glu Pro Thr Thr Pro Leu Thr Val Tyr Ala Gly Ala Gly Ser Arg Val
 245 250 255

Glu Leu Pro Cys Arg Leu Pro Pro Ala Val Gly Thr Gln Ser Phe Leu
 260 265 270

Thr Ala Lys Trp Ala Pro Pro Gly Gly Gly Pro Asp Leu Leu Val Val
 275 280 285

Gly Asp Asn Gly Asn Phe Thr Leu Arg Leu Glu Asp Val Ser Gln Ala
 290 295 300

Gln Ala Gly Thr Tyr Ile Cys His Ile Arg Leu Gln Gly Gln Gln Leu
 305 310 315 320

Asn Ala Thr Val Thr Leu Ala Ile Ile Thr Val Thr Pro Lys Ser Phe
 325 330 335

Gly Ser Pro Gly Ser Leu Gly Lys Leu Leu Cys Glu Val Thr Pro Ala
 340 345 350

Ser Gly Gln Glu Arg Phe Val Trp Ser Pro Leu Asn Thr Pro Ser Gln
 355 360 365

Arg Ser Phe Ser Gly Pro Trp Leu Glu Ala Gln Glu Ala Gln Leu Leu
 370 375 380

Ser Gln Pro Trp Gln Cys Gln Leu His Gln Gly Glu Arg Leu Leu Gly
 385 390 395 400

Ala Ala Val Tyr Phe Thr Glu Leu Ser Ser Pro His His His His His
 405 410 415

His

<210> 54
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Chuột

<400> 54

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser

<210> 55
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Chuột

<400> 55

Met Glu Ser Gln Thr Gln Val Leu Met Phe Leu Leu Leu Trp Val Ser
 1 5 10 15

Gly Ala Cys Ala
 20

<210> 56
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Người

<400> 56

Met Pro Leu Leu Leu Leu Leu Pro Leu Leu Trp Ala Gly Ala Leu Ala
 1 5 10 15

<210> 57
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H5L7, CDRL1 (Xác định theo Kabat)

<400> 57
 aagagcagcc agagcctgct gaaccccagc aaccagaaga actacctggc c
 51

<210> 58
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Chuột

<400> 58
 ttgcctcta ccaggattc c
 21

<210> 59
 <211> 27

<212> ADN
<213> Chuột

<400> 59
ctgcagcact tcggcacccc tcccact
27

<210> 60
<211> 342
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H5L7, VL

<400> 60
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcgggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gt
342

<210> 61
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H5L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 61
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgccccagc
360

gtgttcacatc tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 62
<211> 15
<212> ADN
<213> Chuột

<400> 62
gcctacggcg tcaac
15

<210> 63
<211> 48
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H5L7, CDRH2 (Xác định theo Kabat)

<400> 63
atgatctggg acgacggcag caccgactac gacagcgccc tgaagagc
48

<210> 64
<211> 24
<212> ADN
<213> Chuột

<400> 64
gagggcgacg tggccttcga ttac
24

<210> 65
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H5L7, VH

<400> 65
 caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
 60
 acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
 120
 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
 180
 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
 240
 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagc
 348

<210> 66
 <211> 1338
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> H5L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 66
 caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
 60
 acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
 120
 cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
 180
 agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
 240
 aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
 300
 gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
 360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tgggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccacaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 67

<211> 660

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 67

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 68

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 68

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggaag gcttgagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccggtga cctgttcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagacctg catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgacagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 69
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 69
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtggggcga caggggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaaccggg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcaggggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcattt tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 70
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> J7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 70

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccgccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tgggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtgggtggtg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtgggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 71
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H4L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 71
gacatccaga tgaccagag ccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtagcagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaagggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 72
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H4L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 72
caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggcaaag gcctggagtg gctggggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcaggct gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 73

<211> 660

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J11L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 73

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaaccgga caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccttgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 74

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J11L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 74

caggtgcagc tctgtcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga cctgttcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccacaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 75
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H2L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 75
gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tgggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 76

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H2L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 76

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccgcaaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc aaggacaaca gcaagaacca ggtgagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
 420
 ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
 480
 gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
 540
 ctgagcagcg tggatgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
 600
 gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
 660
 aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
 720
 ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
 780
 gtggtggtgg atgtgagcca cgaggacctt gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
 840
 gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
 900
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
 960
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgccctt atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
 1020
 cagcccagag agcccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
 1080
 caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
 1140
 gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
 1200
 ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
 1260
 gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
 1320
 agcctgtccc ctggcaag
 1338

<210> 77
 <211> 660
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>

<223> J13L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 77

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tgggtaccagc agaaacccgg caaggcccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccag
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtg
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 78

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J13L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 78

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccgccaggg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgacagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggagggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aagggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

cagggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 79
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 79
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 80
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> H7L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 80

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgcaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agcccagggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 81
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 81
gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgcctccagc
360

gtgttcattt tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 82
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 82
caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaaggtg
60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgcctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtgggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 83

<211> 660

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 83

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aaccccagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 84

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H0L7, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 84

caggtgcagc tccaggagag cggtcccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggatgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccctt atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccttagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc ccctgtgtct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 85

<211> 660

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 85

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 86

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H1L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 86

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggaagag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggatgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgcca gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 87
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 87

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tgggtaccagc agaaaccggg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 88

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H5L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 88

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcctt ctccctgacc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tggggaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtgggtggtg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 89
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 89
gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtggggcga caggggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcgggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgcccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 90
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> J7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 90

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggt
60

agctgcaagg ccagcggcctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

ccgggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aagggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 91
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J11L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 91
gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtggggcga caggggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tgggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcattt tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgcccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 92
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J11L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 92
caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggctt ctctctcact gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcaggggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tggtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc ccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 93
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J13L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 93
gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 94
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> J13L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 94
caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccggccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggt gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tgttccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tgggtgaccgt gcccgagcgc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccacaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 95

<211> 660

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> H7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 95

gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacggtggc cgtcccccagc
360

gtgttcatct tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 96
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H7L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 96
caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacgac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tggtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tggatgaagga ctacttcccc gaaccggtga ccgtgtcctg gaacagcgga
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggatgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgcca gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agcccaggt gtacaccctg cccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacacca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 97
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> J0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 97

gacatccaga tgacccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaaccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcatct tccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 98

<211> 1338

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> J0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 98

caggtgcagc tcgtgcagag cggggccgaa gtcaagaaac ccggcagctc cgtgaagggtg
60

agctgcaagg ccagcggcgg caccttcagc gcctacggcg tgaactgggt gaggcaggct
120

cccgccagg gcctggagtg gatgggcatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcacc gccgacaaga gcaccagcac cgcctacatg
240

gaactgagca gcctgaggag cgaggacacc gccgtgtact attgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tggtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tgggtgaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca cccagacctg catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacacctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacacctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

cagggtgtcc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 99
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> H0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nhẹ

<400> 99
gacatccaga tgaccagag cccctctagc ctcagcgcca gcgtgggcca cagggtgacc
60

atcacctgca agagcagcca gagcctgctg aacggcagca accagaagaa ctacctggcc
120

tggtaccagc agaaacccgg caaggccccc aagctgctgg tctacttcgc ctctaccagg
180

gattccggcg tccccagcag gttcagcggc agcggcagcg gcaccgactt cacactgacc
240

atcagcagcc tgcagcccga ggacttcgcc acctactact gcctgcagca cttcggcacc
300

cctcccactt ttggccaggg caccaagctg gagattaagc gtacgggtggc cgccccagc
360

gtgttcattt tcccccccag cgatgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgt
420

ctgctgaaca atttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caatgccctg
480

cagagcggca acagccagga gagcgtgacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc
540

ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcacaaggt gtacgcctgt
600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaaccg gggcgagtgc
660

<210> 100
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>

<223> H0L1, thiết kế nhân hóa chuỗi nặng

<400> 100

caggtgcagc tccaggagag cggccccggc ctggtgaagc ctagcgagac cctgagcctg
60

acctgcaccg tgagcggcgg ctccatcagc gcctacggcg tcaactggat caggcagccc
120

cccggcaaag gcctggagtg gattgggatg atctgggacg acggcagcac cgactacaac
180

agcgccctga agagcagggg gaccatcagc gtggacacca gcaagaacca gttcagcctg
240

aagctgagca gcgtgactgc cgccgacacc gccgtctatt actgcgccag ggagggcgac
300

gtggccttcg attactgggg ccagggcaca ctagtgaccg tgtccagcgc cagcaccaag
360

ggccccagcg tggtccccct ggccccagc agcaagagca ccagcggcgg cacagccgcc
420

ctgggctgcc tggggaagga ctacttcccc gaaccgggtga ccgtgtcctg gaacagcggg
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc
540

ctgagcagcg tggtgaccgt gccagcagc agcctgggca ccagaccta catctgtaac
600

gtgaaccaca agcccagcaa caccaagggt gacaagaagg tggagcccaa gagctgtgac
660

aagaccaca cctgcccccc ctgccctgcc cccgagctgc tgggaggccc cagcgtgttc
720

ctgttcccc ccaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccccga ggtgacctgt
780

gtggtggtgg atgtgagcca cgaggaccct gaggtgaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc acaatgccaa gaccaagccc agggaggagc agtacaacag cacctaccgg
900

gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaagga gtacaagtgt
960

aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccct atcgagaaaa ccatcagcaa ggccaagggc
1020

cagcccagag agccccaggt gtacaccctg ccccctagca gagatgagct gaccaagaac
1080

caggtgtccc tgacctgcct ggtgaagggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaacg gccagcccga gaacaactac aagaccaccc cccctgtgct ggacagcgat
1200

ggcagcttct tcctgtacag caagctgacc gtggacaaga gcagatggca gcagggcaac
1260

gtgttcagct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaatc actacaccca gaagagcctg
1320

agcctgtccc ctggcaag
1338

<210> 101
<211> 318
<212> ADN
<213> Người

<400> 101
acggtggccg cccccagcgt gttcatcttc cccccagcg atgagcagct gaagagcggc
60

accgccagcg tgggtgtgtct gctgaacaac ttctaccccc gggaggccaa ggtgcagtgg
120

aaggtggaca atgccctgca gagcggcaac agccaggaga gcgtgaccga gcaggacagc
180

aaggactcca cctacagcct gagcagcacc ctgaccctga gcaaggccga ctacgagaag
240

cacaaggtgt acgcctgtga ggtgaccac cagggcctgt ccagccccgt gaccaagagc
300

ttcaaccggg gcgagtgc
318

<210> 102
<211> 990
<212> ADN
<213> Người

<400> 102
gccagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc
60

ggcacagccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgaaccggg gaccgtgtcc
120

tggaacagcg gagccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc
180

ggcctgtaca gctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg caccagacc
240

tacatctgta acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc
300

aagagctgtg acaagaccca cacctgcccc cctgcccctg ccccgagct gctgggaggg
360

cccagcgtgt tcctgttccc cccaagcct aaggacacc tgatgatcag cagaaccccc
420

gaggtgacct gtgtggtggt ggatgtgagc cacgaggacc ctgaggtgaa gttcaactgg
480

tacgtggacg gcgtggaggt gcacaatgcc aagaccaagc ccaggaggga gcagtacaac
540

agcacctacc ggggtggtgtc cgtgctgacc gtgctgcacc aggattggct gaacggcaag
600

gagtacaagt gtaaggtgtc caacaaggcc ctgcctgccc ctatcgagaa aaccatcagc
660

aaggccaagg gccagcccag agagcccag gtgtacacc tgccccctag cagagatgag
720

ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggtgaagg gcttctaccc cagcgacatc
780

gccgtggagt gggagagcaa cggccagccc gagaacaact acaagaccac cccccctgtg
840

ctggacagcg atggcagctt cttcctgtac agcaagctga ccgtggacaa gagcagatgg
900

cagcagggca acgtgttcag ctgctccgtg atgcacgagg cctgcacaa tcaactaccc
960

cagaagagcc tgagcctgtc ccttggcaag
990

<210> 103

<211> 348

<212> ADN

<213> Chuột

<400> 103

caggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc
60

acatgcaccg tctcaggggt ctcatcacc gcctatgggt taaactgggt tcgccagcct
120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat
180

tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta
240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccaggtact actgtgccag agaaggggac
300

gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca
348

<210> 104
<211> 342
<212> ADN
<213> Chuột

<400> 104
gacattgtga tgacacagtc tccctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggctact
60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatggtagca atcaaaagaa ctacttggcc
120

tggtaccagc agaaaccagg acagtctcct aaacttctgg tatactttgc atccactagg
180

gattctgggg tccctgatcg cttcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtctgcaaca ttttggcact
300

cctccgacgt tcggtggagg caccaaactg gaaatcaaac gg
342

<210> 105
<211> 1338
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> IMP731, heavy chain sequence

<400> 105
caggtgcagc tgaaggagtc aggtcctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc
60

acatgcaccg tctcagggtt ctcatataacc gcctatgggtg taaactgggt tcgccagcct
120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggaatg atatgggatg atggaagcac agactataat
180

tcagctctca aatccagact gagcatcagt aaggacaact ccaagagcca agttttctta
240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccagggtact actgtgccag agaaggggac
300

gtagcctttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctcagc tagcaccaag
360

ggcccatcgg tcttccccct ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc
420

ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccgggtga cgggtgctgtg gaactcaggc
480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc
540

ctcagcagcg tgggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagacctt catctgcaac
600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaagggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac
660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc
720

ctcttcccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc
780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc
840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt
900

gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactgggtga atggcaagga gtacaagtgc
960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg
1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac
1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg
1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac
1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac
1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc
1320

tccctgtctc cgggtaaa
1338

<210> 106
<211> 660
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> IMP731, trình tự chuỗi nhẹ

<400> 106
gacattgtga tgacacagtc tccctcctcc ctggctgtgt cagtaggaca gaaggctcact
60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatggtagca atcaaaagaa ctacttggcc
120

tggtaccagc agaaaccagg acagtctcct aaacttctgg tatactttgc atccactagg
180

gattctgggg tccctgatcg cttcataggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc
240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gattacttct gtctgcaaca ttttggcact
300

cctccgacgt tcggtggagg caccaaactg gaaatcaaac ggaccgtggc tgcaccatct
360

gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc
420

ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccttc
480

caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc
540

ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc
600

gaagtcaccc atcagggcct gagttcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt
660

<210> 107
<211> 1251
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Gien tái tổ hợp người LAG-3-ECD-His6

<400> 107
ctccagccag gggctgaggt cccggtggtg tgggccag agggggctcc tgcccagctc
60

ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctacgccttc tgccaagagc aggggtcact
120

tggcagcatc agccagacag tggcccgccc gctgccgccc ccggccatcc cctggccccc
180

ggccctcacc cggcgggcgc ctccctctgg gggcccaggc cccgccgcta cacggtgctg
240

agcgtgggtc ccggaggcct gcgcagcggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg
300

gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctatggc tgcgccagc ccggcgcgcg
360

gacgccggcg agtaccgcgc cgcggtgcac ctacgggacc gcgccctctc ctgccgcctc
420

cgtctgcgcc tgggccaggc ctgatgact gccagcccc caggatctct cagagcctcc
480

gactgggtca ttttgaactg ctccctcagc cgccttgacc gccagcctc tgtgcattgg
540

ttccggaacc ggggccaggg ccgagtcctt gtccgggagt cccccatca ccacttagcg
600

gaaagcttcc tcttctgcc ccaagtcagc cccatggact ctgggccctg gggctgcac
660

ctcacctaca gagatggctt caacgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg
720

gagcccccaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcagggt ccagggtggg gctgccctgc
780

gcctgcctg ctggtgtggg gaccgggtct ttcctcactg ccaagtggac tcctcctggg
840

ggaggccctg acctcctggt gactggagac aatggcgact ttacccttcg actagaggat
900

gtgagccagg cccaggctgg gacctacacc tgccatatcc atctgcagga acagcagctc
960

aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatccttttg gtcacctgga
1020

tccttgggga agctgctttg tgaggtgact ccagtatctg gacaagaacg ctttgtgtgg
1080

agctctctgg acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac cttggctgga ggcacaggag
1140

gcccagctcc tttcccagcc ttggcaatgc cagctgtacc agggggagag gcttcttgga
1200

gcagcagtgt acttcacaga gctgtctagc ccacaccacc atcatcacca t
1251

<210> 108
<211> 1251
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Gien tái tổ hợp khi cynomolgus LAG-3 ECD-His6

<400> 108
ccccagccag gggctgagat ctcggtggtg tgggccagag agggggctcc tgcccagctc
60

ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctcagccttc tgcgaagagc aggggtcact
120

tggcagcatc aaccagacag tggcccgcgc gctccgcgc ccggccaccc cccggccccc
180

ggccatcgcc cggcggcgcc ctactcttgg gggcccaggc cccgccgcta cacagtgtg
240

agcgtgggtc ctggaggcct ggcagcggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg
300

gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctgtggc tgcgccagc cggcgcgcg
360

gacgccggcg agtaccgcgc cacggtgcac ctcaaggacc ggcacctctc ctgccgcctt
420

cgtctgcgcg tgggccaggc ctcgatgact gccagcccc cagggtctct caggacctct
480

gactgggtca ttttgaactg ctcttcagc cgccctgacc gccagcctc tgtgcattgg
540

ttccggagcc gtggccaggg ccgagtcctt gtccaggggt ccccccata ccacttagcg
600

gaaagcttcc tcttcctgcc ccattgtcgc cccatggact ctgggctctg gggctgcac
660

ctcacctaca gagatggctt caatgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg
720

gagcccgcaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcaggtt ccagggtgga gctgccctgc
780

cgctgcctc ctgctgtggg gacccagtct ttccttactg ccaagtgggc tcctcctggg
840

ggaggccctg acctcctggt ggctggagac aatggcgact ttacccttcg actagaggat
900

gtaagccagg cccaggctgg gacctacatc tgccatatcc gtctacaggg acagcagctc
960

aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctggc
1020

tccctgggga agctgctttg tgaggtgact ccagcatctg gacaagaaca ctttgtgtgg
1080

agccccctga acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac catggctgga ggcccaggaa
1140

gccagctcc tttcccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttgga
1200

gcagcagtat acttcacaga actgtctagc ccacaccacc atcatcacca t
1251

<210> 109
<211> 1251
<212> ADN
<213> Nhân tạo

<220>
<223> Gien tái tổ hợp khi đầu chó LAG-3 ECD-His6

<400> 109
ccccagccag gggctgagat ctcggtggtg tgggcccagg agggggctcc tgcccagctc
60

ccctgcagcc ccacaatccc cctccaggat ctcagccttc tgcgaagagc aggggtcact
120

tggcagcatc aaccagacag tggcccggcc gctcccggcc ccggccaccc cccggccccc
180

ggccatcgcc cggcgggcgcc ctactcttgg gggcccaggc cccggcgcta cacagtgtctg
240

agcgtgggtc ctggaggcct ggcagcgggg aggctgcccc tgcagccccg cgtccagctg
300

gatgagcgcg gccggcagcg cggggacttc tcgctgtggc tgcgcccage ccggcgcgcg
360

gacgccggcg agtaccgcgc cacggtgcac ctcagggacc gcgccctctc ctgccgcctt
420

cgtctgcgcg tgggccaggc ctcgatgact gccagccccc cagggctctct caggacctct
480

gactgggtca ttttgaactg ctccttcagc cgccctgacc gccagcctc tgtgcattgg
540

ttccggagcc gtggccaggc ccaagtcctt gtccaggagt cccccatca ccacttagcg
600

gaaagcttcc tcttcttgcc ccatgtcggc cccatggact ctgggctctg gggctgcac
660

ctcacctaca gagatggctt caatgtctcc atcatgtata acctcactgt tctgggtctg
720

gagcccacaa ctcccttgac agtgtacgct ggagcagggt ccagggtgga gctgccctgc
780

cgctgcctc ctgctgtggg gaccagctct ttccttactg ccaagtgggc tctcctggg
840

ggaggccctg acctcctggg ggttgagac aatggcaact ttacccttcg actagaggat
900

gtaagccagg cccaggctgg gacctacatc tgccatatcc gtctacaggg acagcagctc
960

aatgccactg tcacattggc aatcatcaca gtgactccca aatcctttgg gtcacctggc
1020

tccctgggga agctgctttg tgaggtgact ccagcatctg gacaagaacg ctttgtgtgg
1080

agccccctga acaccccatc ccagaggagt ttctcaggac cgtggctgga ggcccaggaa
1140

gccagctcc tttcccagcc ttggcaatgc cagctgcacc agggggagag gcttcttggg
1200

gcagcagtat acttcacaga actgtctagc ccacaccacc atcatcacca t
1251

<210> 110

<211> 57

<212> ADN

<213> Chuột

<400> 110

atgggctgga gctgcatcat cctgttcctg gtggccaccg ctaccggagt gcacagc
57

<210> 111
<211> 60
<212> ADN
<213> Chuột

<400> 111
atggaatcac agaccaggt cctcatgttt cttctgctct gggatatctgg tgcctgtgca
60

<210> 112
<211> 48
<212> ADN
<213> Người

<400> 112
atgccgctgc tgctactgct gcccctgctg tgggcagggg cgctagct
48